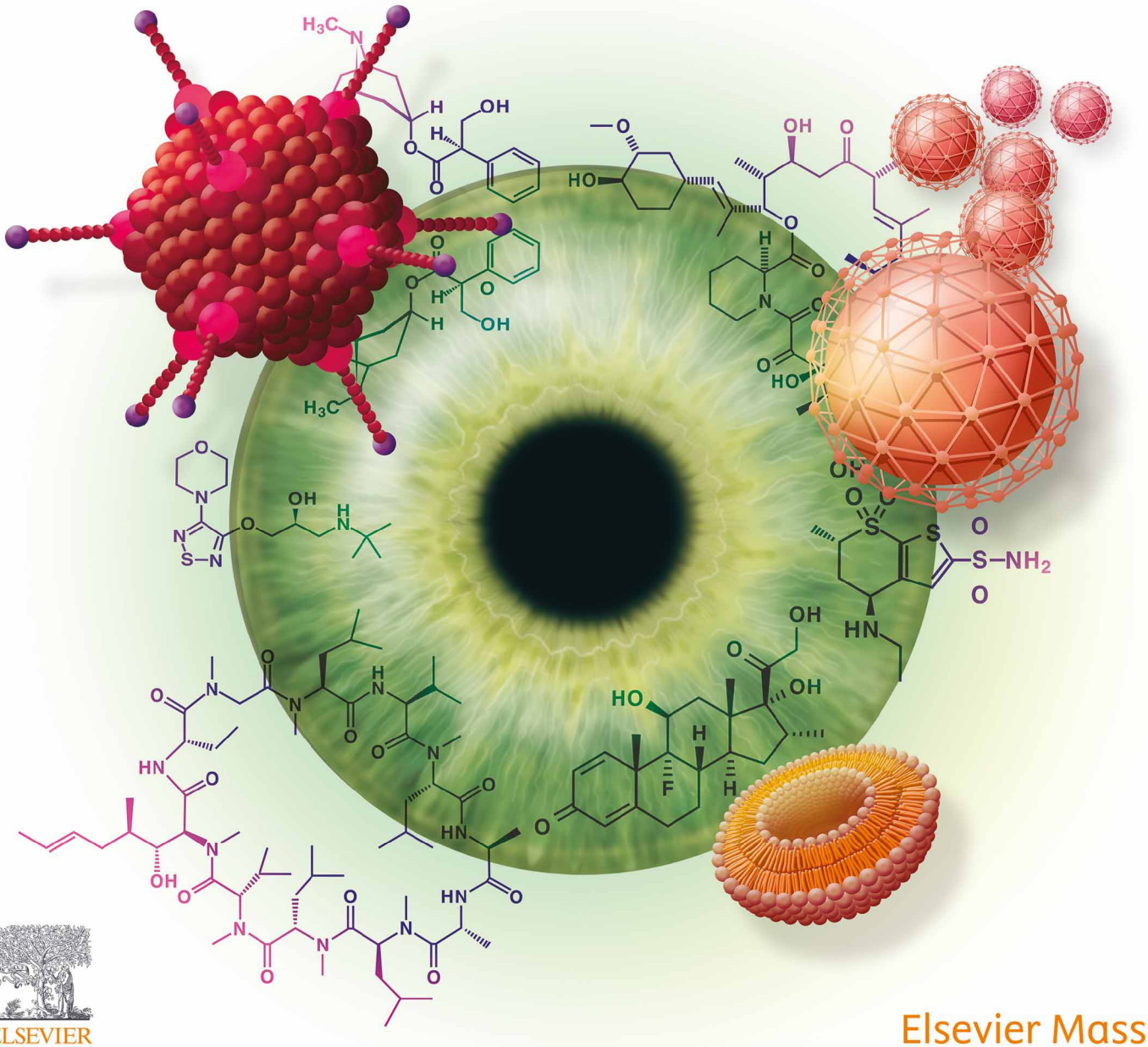
Société Française d'Ophtalmologie

FRANCINE BEHAR-COHEN
FRANÇOIS CHAST

MÉDICAMENTS ET BIOTHÉRAPIES EN OPHTALMOLOGIE



ELSEVIER

Elsevier Masson

MÉDICAMENTS ET BIOTHÉRAPIES EN OPHTALMOLOGIE

Chez le même éditeur

Rapports présentés à la Société Française d'Ophtalmologie :

Oncologie oculaire, par N. Cassoux, L. Desjardins, C. Levy-Gabriel, L. Lumbroso-Le Rouic et collaborateurs, 2022, 456 pages.

Neuro-ophtalmologie pratique, par C. Vignal Clermont, C. Lamirel et collaborateurs, 2020, 520 pages.

L'endothélium cornéen, par G. Thuret, M. Muraine, P. Gain et collaborateurs, 2020, 204 pages.

OCT en ophtalmologie, par J.-F. Korobelnik et collaborateurs, 2019, 484 pages.

Les myopies, par D. Gaucher, N. Leveziel et collaborateurs, 2019, 201 pages.

Urgences en ophtalmologie, par J.-L. Bourges et collaborateurs, 2018, 612 pages.

Ophtalmologie pédiatrique, par D. Denis, E. Bui Quoc, A. Aziz-Alessi et collaborateurs, 2017, 887 pages.

Déficiences visuelles, par P.-Y. Robert et collaborateurs, 2017, 277 pages.

Œdèmes maculaires, par C. Creuzot-Garcher, P. Massin et collaborateurs, 2016, 635 pages.

Chirurgie du regard, par O. Galatoire, 2016, 256 pages.

Surface oculaire, par P.-J. Pisella, C. Baudouin, T. Hoang-Xuan et collaborateurs, 2015, 677 pages.

Glaucome primitif à angle ouvert, par J.-P. Renard, E. Sellem et collaborateurs, 2014, 747 pages.

Strabisme, par A. Péchereau et collaborateurs, 2013, 544 pages.

Presbytie, par B. Cochener et collaborateurs, 2012, 456 pages.

Décollements de rétine, par G. Caputo et collaborateurs, 2011, 560 pages.

Les uvéites, par A. P. Brézin et collaborateurs, 2010, 760 pages.

Les lentilles de contact, par F. Malet et collaborateurs, 2009, 1088 pages.

Pathologies vasculaires oculaires, par C. Pournaras et collaborateurs, 2008, 848 pages.

Les DMLAs, par G. Soubrane et collaborateurs, 2007, 672 pages.

Les voies lacrymales, par A. Ducasse et collaborateurs, 2006, 640 pages.

Œil et génétique, par J.-L Dufier, J. Kaplan et collaborateurs, 2005, 640 pages.

Neuro-ophtalmologie, par A.B. Safran et collaborateurs, 2004, 848 pages.

Pathologie du vitré, par G. Brasseur et collaborateurs, 2003, 528 pages.

Tumeurs intraoculaires, par L. Zografos et collaborateurs, 2002, 740 pages.

Chirurgie réfractive, par J.-J. Saragoussi et collaborateurs, 2001, 826 pages.

Œil et virus, par H. Offret et collaborateurs, 2000, 584 pages.

Exploration de la fonction visuelle, par J.-F. Risse et collaborateurs, 1999, 800 pages.

Pathologie orbito-palpébrale, par J.-P. Adenis, S. Morax et collaborateurs, 1998, 848 pages.

Œil et pathologie générale, par J. Flament, D. Storck et collaborateurs, 1997, 848 pages.

L'imagerie en ophtalmologie, par E.-A. Cabanis, H. Bourgeois, M.-T. Iba-Zizen et collaborateurs, 1996, 784 pages.

La rétinopathie diabétique, par J.-D. Grange et collaborateurs, 1995, 648 pages.

Société Française d'Ophtalmologie

Rapport 2023

MÉDICAMENTS ET BIOTHÉRAPIES EN OPHTALMOLOGIE

par

Francine Behar-Cohen
François Chast

Avec la collaboration de

Yvan Arsenijevic, Tiphanie Audelan, Frédéric Azan, Christophe Bardin, Rui Batista, Christophe Baudouin, Kader Belahda, Amélie Bochot, Noémie Bonneau, Vincent M. Borderie, Tristan Bourcier, Jean-Louis Bourges, Élodie Bousquet, Marie-Laure Brandely-Piat, Dominique Bremond-Gignac, Françoise Brignole-Baudouin, Nathalie Cassoux, Stéphanie Charles-Weber, Fanny Chaventre, Jean-Frédéric Chibret, Christophe Chiquet, Murielle Cornet, Alejandra Daruich, Florence Delie, Kathleen Dessaix, François Doz, Pierre Duraffour, Pauline Eymard, Catherine Favard, Bruno Fayet†, Pascal Furrer, Éric Gabison, Philippe Gain, Djida Ghoubay, Gilles Guerrier, Julie Gueudry, Esther Hereth, Jean-Pierre Hubschman, Marion Jobard, Laurent Kodjikian, Corinne Kostic, Antoine Labbé, Marc Labetoulle, Yves Lachkar, Frédéric Lallemand, Hugo Lama, Jade Landman-Vu, Sabine Lefevre, Guilène Le Meur, Nicolas Leveziel, Christine Levy-Gabriel, Livia Lumbroso-Le Rouic, Denis Malaise, Marie-France Mamzer, Pascale Massin, Alexandre Matet, Max Maurin, Roseline Mazet, Xavier Morel, Marc Muraine, Michel Paques, Vincent Pierre-Kahn, Sylvain Poinard, Emmanuel Racy, Prithvi Ramtohul, Amina Rezkallah, Manuel Rodrigues, Pierre-Raphaël Rothschild, Hélène Rouard, Antoine Rousseau, Maher Saleh, Félix Sauvage, Mathieu Schmitt, Marie Seminel, Carole Soussain, Gilles Thuret, Alicia Torriglia, David Toubeau, David Touboul, Catherine Vignal Clermont, Michel Weber, Marta Zola

Elsevier Masson

ELSEVIER

Elsevier Masson SAS, 65, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex
www.elsevier-masson.fr

© Société Française d'Ophtalmologie, 2023
ISBN : 978-2-294-77020-3

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.
Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).



Ce logo a pour objet d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, tout particulièrement dans le domaine universitaire, le développement massif du « photo-copillage ». Cette pratique qui s'est généralisée, notamment dans les établissements d'enseignement, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.
Nous rappelons donc que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recel, sont passibles de poursuites. Les demandes d'autorisation de photocopier doivent être adressées à l'éditeur ou au Centre français d'exploitation du droit de copie : 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris. Tél. 01 44 07 47 70.

Auteurs et collaborateurs



Francine Behar-Cohen

Ophtalmologiste, professeur des universités-praticien hospitalier, Université Paris Cité, Ophtalmopôle, Hôpital Cochin, AP-HP ; directrice unité Inserm Physiopathologie des maladies oculaires : innovations thérapeutiques, Centre de Recherche des Cordeliers, Paris, UMR 1138



François Chast

Pharmacien des hôpitaux – professeur des universités associé, Hôpital Universitaire Necker Enfants Malades – AP-HP, Paris

Yvan Arsenijevic

Biologiste, PhD, service d'ophtalmologie, Hôpital Ophtalmique Jules Gonin, Université de Lausanne, Suisse

Tiphanie Audelan

Ophtalmologiste, Ophtalmopôle, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris

Frédéric Azan

Ophtalmologiste, praticien hospitalier, Ophtalmopôle, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris

Christophe Bardin

Pharmacien des hôpitaux, service de pharmacie, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris ; Université Paris Cité ; comité de protection des patients (CPP) Île-de-France 1, Hôtel-Dieu, AP-HP, Paris

Rui Batista

Pharmacien des hôpitaux, chef du service de pharmacie clinique, Hôpital Cochin, Broca, Hôtel-Dieu, AP-HP, Paris

Christophe Baudouin

Ophtalmologiste, professeur des universités-praticien hospitalier, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines ; chef de service, Centre hospitalier national d'ophtalmologie des 15-20 ; chef de service, hôpital Ambroise-Paré, AP-HP ; Inserm, U968, Paris ; Université UPMC Paris 06, UMR S 968, Institut de la Vision, Paris ; CNRS, UMR 7210, Paris

Kader Belahda

Ophtalmologiste, service d'ophtalmologie, Hôpital Necker-Enfant malades, AP-HP, Paris ; Université de Paris

Amélie Bochot

Pharmacienne, professeur des universités, Université Paris-Saclay, CNRS, Institut Galien Paris-Saclay, Châtenay-Malabry

Noémie Bonneau

Doctorante à l'Institut de la Vision, Paris, CNRS UMR 7210, Inserm UMRS 968, IHU FOReSight

Vincent M. Borderie

Ophtalmologiste, professeur des universités-praticien hospitalier, chef de service, Centre hospitalier national d'ophtalmologie des 15-20, Sorbonne Université, Paris

Tristan Bourcier

Ophtalmologiste, professeur des université-praticien hospitalier, responsable du service d'ophtalmologie et coordinateur DES, EA7290, Institut de l'implant, CHU de Strasbourg, Université de Strasbourg

Jean-Louis Bourges

Ophtalmologiste, professeur des universités-praticien hospitalier, Université Paris Cité, responsable des urgences ophtalmologiques de l'AP-HP, Ophtalmopôle de Paris, AP-HP, Inserm UMR 1138, équipe Physiopathologie des maladies oculaires : Innovations thérapeutiques, Paris

Élodie Bousquet

Ophtalmologiste, praticien hospitalier universitaire, Ophtalmopôle, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris ; Université de Paris Cité

Marie-Laure Brandely-Piat

Pharmacien des hôpitaux, praticien hospitalier, unité de préparations stériles ophtalmologiques et oncologiques – service de pharmacie clinique, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris

Dominique Bremond-Gignac

Ophtalmologiste, professeur des universités-praticien hospitalier, Université Paris Cité, cheffe de service d'ophtalmologie, Hôpital Necker-Enfant malades, AP-HP, Paris ; Université de Paris, Inserm UMR 1138, équipe Physiopathologie des maladies oculaires : Innovations thérapeutiques, Paris

Françoise Brignole-Baudouin

Pharmacienne, professeur, Sorbonne Université, Inserm, CNRS, IHU FOReSight, Institut de la Vision, Paris ; Laboratoire d'ophtalmobiologie, Centre hospitalier national d'ophtalmologie des 15-20, Paris ; Université Paris Cité, Faculté de Pharmacie de Paris

Nathalie Cassoux

Ophtalmologiste, professeur des universités-praticien hospitalier, Université Paris Cité, service d'oncologie oculaire, directrice déléguée, Institut Curie, Paris ; Université Paris Cité

Stéphanie Charles-Weber

Pharmacienne, praticien hospitalier, service de pharmacie, UPHARMA AP-HP, Centre, Université de Paris, Hôtel-Dieu, Paris

Fanny Chaventre

Technicienne de laboratoire, Banque de tissus, Banque normande de cornées, Hôpital Charles Nicolle, CHU de Rouen

Jean-Frédéric Chibret

Président des Laboratoires Théa

Christophe Chiquet

Ophtalmologiste, professeur des universités-praticien hospitalier, chef du service d'ophtalmologie, Hôpital Michallon, CHU Grenoble Alpes ; Inserm U1300, Hypoxie et physiopathologie cardiovasculaires et respiratoires, Université de Grenoble

Murielle Cornet

Ophtalmologiste, professeur des universités-praticien hospitalier, CHU Grenoble Alpes, Grenoble ; Université Grenoble Alpes, CNRS, TIMC, Grenoble

Alejandra Daruich

Ophtalmologiste, maître de conférence des universités-praticien hospitalier, service d'ophtalmologie, Hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP, Université Paris Cité ; Inserm, UMR 1138, équipe Physiopathologie des maladies oculaires : Innovations thérapeutiques, Centre de Recherche des Cordeliers, Paris

Florence Delie

Pharmacienne, section des sciences pharmaceutiques, Institut des sciences pharmaceutiques de Suisse occidentale, Université de Genève, Suisse

Kathleen Dessaix

Ophtalmologiste, service d'ophtalmologie, CHU de Montpellier

François Doz

Pédiatre, professeur des universités-praticien hospitalier, Centre SIREDO (Soins, Innovation, Recherche en oncologie de l'Enfant, l'aDOlescent et de l'adulte jeune), Institut Curie, Paris ; Faculté de médecine, Université Paris Cité, Paris

Pierre Duraffour

Ophtalmologiste, service d'ophtalmologie, CHU de Nîmes

Pauline Eymard

Ophtalmologiste, assistante spécialiste segment postérieur, Ophtalmopôle, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris

Catherine Favard

Ophtalmologiste, Ophtalmopôle, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris ; Centre d'ophtalmologie de l'Odéon, Paris

Bruno Fayet[†]

Ophtalmologiste, praticien hospitalier, Ophtalmopôle, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris

Pascal Furrer

Pharmacien, PhD, section des sciences pharmaceutiques, Institut des sciences pharmaceutiques de Suisse occidentale, Université de Genève, Suisse

Éric Gabison

Ophtalmologiste, professeur des universités-praticien hospitalier, Université Paris Cité, Fondation Rothschild, Paris

Philippe Gain

Ophtalmologiste, professeur, service d'ophtalmologie, CHU de Saint-Étienne ; Laboratoire Biologie, ingénierie et imagerie pour l'ophtamologie (BiiO), Faculté de médecine, Campus Santé innovation, Université Jean Monnet, Saint-Étienne

Djida Ghoubay

Ophtalmologiste, Centre hospitalier national d'ophtalmologie des 15-20, Sorbonne Université, Paris

Gilles Guerrier

Anesthésiste, service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris

Julie Gueudry

Ophtalmologiste, professeur des universités-praticien hospitalier, service d'ophtalmologie, Hôpital Charles Nicolle, CHU de Rouen

Esther Hereth

Ancienne assistante spécialiste du service d'ophtalmologie de l'Institut du glaucome, Hôpital Saint-Joseph, Paris ; Groupe Monticelli Paradis, Marseille

Jean-Pierre Hubschman

Ophtalmologiste, MD, Retina Division, Stein Eye Institute, University of California Los Angeles, États-Unis

Marion Jobard

Pharmacien des hôpitaux, praticien hospitalier, unité d'assurance qualité– Service de pharmacie clinique, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris

Laurent Kodjikian

Ophtalmologiste, professeur des universités-praticien hospitalier, chef du service d'ophtalmologie, Hôpital de la Croix-Rousse, Hospices Civils de Lyon, Lyon ; UMR-CNRS 5510 Matéis, Université de médecine Lyon 1

Corinne Kostic

Biologiste, PhD, MER, service d'ophtalmologie, Hôpital Ophtalmique Jules Gonin, Université de Lausanne, Suisse

Antoine Labbé

Ophtalmologiste, professeur des universités-praticien hospitalier, service d'ophtalmologie III, Centre hospitalier national d'ophtalmologie des 15-20, Paris ; Hôpital Ambroise Paré, AP-HP, Boulogne

Marc Labetoulle

Ophtalmologiste, professeur des universités-praticien hospitalier, Université Paris-Sud, chef du service d'ophtalmologie, CHU de Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre ; Center for Immunology of Viral infections and Autoimmune diseases (IMVA). IDMIT Infrastructure, CEA, Université Paris Sud, Inserm U1184, Fontenay-aux-Roses

Yves Lachkar

Ophtalmologiste, chef du service d'ophtalmologie et directeur de l'institut du glaucome, Hôpital Saint-Joseph, Paris

Frédéric Lallemand

Consultant en développement galénique, Lallemand Conseil, Paris

Hugo Lama

Ophtalmologiste, chef de clinique-assistant (CCA), Ophtalmopôle Hôpital Cochin, AP-HP, Paris

Jade Landman-Vu

Ophtalmologiste, Ophtalmopôle, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris

Sabine Lefevre

Technicienne de laboratoire, Banque de tissus, Banque normande de cornées, Hôpital Charles Nicolle, CHU de Rouen

Guilène Le Meur

Ophtalmologiste, maître de conférences des universités-praticien hospitalier, Nantes Université, CHU de Nantes, Inserm U1089, Nantes

Nicolas Leveziel

Ophtalmologiste, professeur des universités-praticien hospitalier, chef du service d'ophtalmologie, CHU de Poitiers ; Inserm 1084

Christine Levy-Gabriel

Ophtalmologiste, service d'oncologie oculaire, département d'oncologie chirurgicale, Institut Curie, Paris

Livia Lumbroso-Le Rouic

Ophtalmologiste, service d'oncologie oculaire, département de chirurgie, service d'ophtalmologie, Institut Curie, Paris

Denis Malaise

Ophtalmologiste, service d'oncologie oculaire, département d'oncologie chirurgicale, Institut Curie, Paris

Marie-France Mamzer

Professeur d'éthique médicale, Université Paris Cité, Éthique, Recherche, Translation, Centre de Recherche des Cordeliers, Paris

Pascale Massin

Ophtalmologiste, Centre Ophtalmologique Breteuil ; COSS ; Centre Broca, Paris

Alexandre Matet

Ophtalmologiste, département d'oncologie oculaire, département de chirurgie, Institut Curie, Paris ; Université Paris Descartes, Paris

Max Maurin

Professeur des universités-praticien hospitalier, Université Grenoble Alpes, Laboratoire de bactériologie-hygiène hospitalière, CHU Grenoble Alpes ; CNRS, TIMC, Grenoble

Roseline Mazet

Pharmacienne, pharmacie, CHU Grenoble Alpes, Grenoble

Xavier Morel

Ophtalmologiste, praticien attaché, Ophtalmopôle, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris

Marc Muraine

Ophtalmologiste, professeur des universités-praticien hospitalier, chef du service d'ophtalmologie, Hôpital Charles Nicolle, CHU de Rouen

Michel Paques

Ophtalmologiste, professeur des universités-praticien hospitalier, Centre d'investigation clinique 1423, Centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts, Paris ; Université Sorbonne Paris

Vincent Pierre-Kahn

Ophtalmologiste, praticien hospitalier, chef du service d'ophtalmologie, Hôpital Foch, Suresnes

Sylvain Poinard

Ophtalmologiste, chef de clinique-assistant, service d'ophtalmologie, CHU de Saint-Étienne ; Laboratoire Biologie, ingénierie et imagerie pour l'ophtamologie (BiiO), EA 2521, Université Jean Monnet, Saint-Étienne

Emmanuel Racy

ORL et chirurgie maxillo-faciale, Clinique Saint-Jean-de-Dieu, Paris

Prithvi Ramtohul

Ophtalmologiste, Hôpital Nord, AP-HM, Marseille ; Vitreous Retina Macula Consultants of New York, New York, États-Unis

Amina Rezkallah

Ophtalmologiste, service d'ophtalmologie, Hôpital de la Croix-Rousse, Hospices Civils de Lyon, Lyon ; Université de médecine Lyon 1

Manuel Rodrigues

Oncologue médical, département d'oncologie médicale, Institut Curie, Inserm U830, Paris

Pierre-Raphaël Rothschild

Ophtalmologiste, praticien hospitalier, Ophtalmopôle, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris

Hélène Rouard

Biologiste, Banque de tissus, Établissement français du sang, Île-de-France, Paris

Antoine Rousseau

Ophtalmologiste, service d'ophtalmologie, CHU de Bicêtre, AP-HP, Université Paris-Sud, Le Kremlin-Bicêtre ; Center for Immunology of Viral infections and Autoimmune diseases (IMVA). IDMIT Infrastructure, CEA, Université Paris Sud, Inserm U1184, Fontenay-aux-Roses

Maher Saleh

Ophtalmologiste, professeur des universités-praticien hospitalier, département d'ophtalmologie, CHU de Besançon

Félix Sauvage

Chercheur post-doctorant senior, Laboratoire de physique pharmaceutique et biochimie générale, Faculté de pharmacie, Université de Gand, Belgique

Mathieu Schmitt

Responsable développement pharmaceutique, Enterome, Paris

Marie Seminel

Ophtalmologiste, assistante des hôpitaux, Ophtalmopôle, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris ; Université de Paris Cité

Carole Soussain

Hématologue, Institut Curie, Saint-Cloud

Gilles Thuret

Ophtalmologiste, professeur des universités-praticien hospitalier, service d'ophtalmologie, CHU de Saint-Étienne ; Laboratoire Biologie, ingénierie et imagerie pour l'ophtamologie (BiiO), Université Jean Monnet, Saint-Étienne

Alicia Torriglia

Chercheur, Centre de Recherche des Cordeliers, Inserm, UMRS 1138, Équipe 17, Paris

David Toubeau

Ingénieur, Banque de tissus, Banque normande de cornées, Hôpital Charles Nicolle, CHU de Rouen

David Touboul

Ophtalmologiste, Centre national de référence du kératocône, CHU de Bordeaux

Catherine Vignal Clermont

Ophtalmologiste, praticien hospitalier, chef du service urgences/neuro-ophtalmologie, Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild, Paris ; praticien attaché, service du Pr M. Paques, Centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts, Paris

Michel Weber

Ophtalmologiste, professeur des universités-praticien hospitalier, service d'ophtalmologie, CHU de Nantes ; Nantes Université

Marta Zola

Ophtalmologiste, Ophtalmopôle, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris ; Inserm UMR 1138, équipe Physiopathologie des maladies oculaires : Innovations thérapeutiques, Paris ; Centre de Recherche des Cordeliers, Paris

Avant-propos

C'est jeune interne dans le service d'ophtalmologie de l'Hôtel-Dieu, dirigé par le Professeur Yves Pouliquen, que je prescrivis trois « bolus » de Solumédrol® pour traiter un rejet aigu de greffe de cornée, conformément au protocole. La cornée s'éclaircit mais le patient fut transféré en psychiatrie à la suite d'un épisode psychotique aigu, effet secondaire du traitement corticoïde qui lui avait été administré. Pourquoi prescrire une corticothérapie systémique, au risque de causer des effets indésirables sévères, quand seul l'œil est atteint ? C'est le début d'un long cheminement, qui me conduisit à m'interroger sur la pharmacocinétique des corticoïdes administrés par voie générale ou locale, sur leur effets anti-inflammatoires ou immunosuppresseurs, sur leurs mécanismes d'action en fonction de la dose et de la voie d'administration, et enfin sur la possibilité de traiter localement une réaction immune systémique. Mon intérêt, je dirais même ma passion pour la pharmacologie oculaire et le développement de nouvelles méthodes d'administration et de vectorisation des médicaments intraoculaire sont nés de ces questions posées par des situations cliniques.

Nos pratiques thérapeutiques, variables selon les écoles, sont souvent empiriques et les médicaments utilisés en ophtalmologie sont parfois prescrits hors AMM. La médecine basée sur des preuves fait défaut dans de nombreux domaines et les connaissances fondamentales restent fragmentées, empruntées ou extrapolées d'autres domaines de la médecine, mais non validées. Les connaissances approfondies de pharmacologie oculaire peuvent alors guider le praticien dans ses choix thérapeutiques.

N'étant ni pharmacienne, ni chimiste, mais ophtalmologiste et biologiste, c'est grâce à des collaborations multidisciplinaires qu'avec mon équipe à l'INSERM j'ai mené des travaux dans le domaine de la vectorisation des médicaments oculaires, de la recherche préclinique jusqu'aux essais chez l'homme. Nous avons développé la iontophorèse oculaire, la voie d'administration suprachoroïdienne, l'administration intraoculaire de vecteurs polymériques et peptidiques particulaires et des stratégies de thérapie génique non virale. Mon équipe repositionne des médicaments connus pour des applications ophtalmologiques et travaille à l'élucidation des mécanismes d'action des médicaments.

En pratique clinique, la collaboration très étroite et historique de mon maître, le Professeur Yves Pouliquen, avec le Professeur François Chast, chef du service de pharmacie à l'Hôtel-Dieu, a facilité le développement de formulations oculaires originales dès 1987 et le conditionnement de médicaments injectables à visée ophtalmologique, dont le reconditionnement du bévacizumab, réalisé par les équipes de François Chast à l'Hôtel-Dieu dés 2008.

Quand la SFO m'a fait l'honneur de me confier le rapport sur les médicaments en ophtalmologie, c'est tout naturellement que j'ai sollicité François Chast, pharmacien, comme co-rapporteur. Le duo ophtalmologiste-pharmacien s'imposait pour la rédaction de ce rapport. Ce livre n'est pas un guide thérapeutique ; il en existe d'excellents en ophtalmologie. C'est un manuel sur les bases fondamentales et pratiques de la pharmacologie oculaire qui s'étend jusqu'aux stratégies thérapeutiques les plus récentes, y compris les biothérapies. Nous avons souhaité qu'il soit pratique et couvre les aspects réglementaires des médicaments et dispositifs médicaux adjuvants ou associés à la chirurgie.

La rédaction d'un rapport de la SFO est avant tout un travail de groupe. Nos collègues ophtalmologistes, biologistes et pharmaciens apportent ici des visions complémentaires sur les médicaments courants comme sur les développements les plus récents en biothérapie. La rédaction de ce rapport a été entrecoupée par l'épisode de la pandémie de la Covid-19 et je remercie tous les collègues et amis qui ont accepté d'apporter leur contribution et ont gardé leur motivation dans ces conditions difficiles. C'est grâce à eux que ce rapport a vu le jour. Nous espérons qu'il sera utile aussi bien au clinicien qu'au chercheur et aux jeunes qui souhaitent s'orienter vers la pharmacologie oculaire fondamentale ou clinique.

Francine Behar-Cohen

This page intentionally left blank

Introduction

Des alcaloïdes végétaux aux anticorps monoclonaux et aux produits de thérapie génique, des récepteurs adrénergiques ou cholinergiques à la pharmacologie moléculaire et à la pharmacogénomique, l'ophtalmologie a bénéficié de tous les progrès des sciences du médicament, aussi bien sur le versant de la pharmacodynamie et de la pharmacocinétique que sur le versant des formulations galéniques et des dispositifs médicaux innovants. Notre génération a connu la révolution des médicaments injectables dans le vitré, des anti-VEGF, des implants à libération prolongée, des dispositifs adjuvants à la chirurgie du glaucome et vitréo-rétinienne et la révolution de la thérapie génique.

C'est au XIX^{e} siècle que la naissance des médicaments modernes a ouvert de nouvelles voies à la pratique ophtalmologique, avec, d'une part, la pratique de l'anesthésie générale (le protoxyde d'azote en 1846, puis l'éther et le chloroforme en 1847) et de l'anesthésie locale (en 1884, c'est un ophtalmologiste, Carl Koller, qui introduisit l'utilisation de la cocaïne comme anesthésique local) ; d'autre part, l'antisepsie chirurgicale, prônée par Joseph Lister en 1869, qui permit de sécuriser les suites opératoires en limitant le risque infectieux, mais avec la difficulté de choisir un antiseptique bien toléré par la conjonctive et la cornée [1].

Ce n'est qu'avec la fondation d'une ophtalmologie clinique et scientifique par Albrecht Von Graefe à Berlin, dans les années 1860, que des développements spécifiques à la pharmacologie oculaire ont pu voir le jour [2]. Le meilleur exemple en est l'exploration des hypertensions intraoculaires et de la définition des glaucomes, qui a ouvert la voie à leur traitement. Outre les alternatives chirurgicales, des médicaments furent utilisés dès les années 1860. Heinrich F. G. Mein et Philip L. Geiger avaient, séparément, dès 1831, purifié l'atropine à partir des feuilles de belladone, et l'hyoscyamine à partir des graines de jusquiame en 1833. Les effets myotiques des extraits de fève de Calabar (provenant d'Afrique équatoriale) étaient connus dans le cadre de leur usage traditionnel, mais leur principe actif, l'ésérine (ou physostigmine), ne fut isolé qu'en 1864 et très vite utilisé en collyre pour obtenir une contraction de la pupille. Quant à la pilocarpine, extraite d'un arbuste chinois, elle fut isolée en 1874 par Hardy et Gerrard, et également d'emblée utilisée comme traitement du glaucome. En 1894, la première biothérapie fut utilisée en ophtalmologie à la suite de l'observation des effets bénéfiques de l'administration du sérum antidiphtérique sur les manifestations oculaires de la maladie [3].

Les biothérapies « modernes » se sont développées à partir de l'observation de l'ophtalmologiste israélien Isaac Michaelson qui émit des 1948 l'hypothèse qu'un facteur angiogénique X soluble produit par la rétine ischémique serait responsable de la rubéose irienne. Les travaux pionniers de Judah Folkman en 1969 [4] ont d'abord connu un essor en cancérologie avec le concept de « *no vessel-no tumor* ». Plusieurs groupes ont alors travaillé de concert pour identifier le VEGF, puis produire les anticorps neutralisants. Napoleone Ferrara, jeune postdoctorant italien, recruté par la firme Genentech en Californie, réussit à identifier le VEGF, que le biologiste Jean Plouet avait aussi extrait et nommé « vasculotropine ». Dès 2005, des ophtalmologistes américains ont administré dans le vitré les anti-VEGF utilisés dans le traitement des cancers [5]. La vingtaine d'années qui s'est écoulée depuis l'irruption de ces nouveaux médicaments a ouvert la voie à de nouvelles hypothèses dans un champ médical qui auparavant était essentiellement voué au fatalisme ou au découragement. Les biologistes, les ophtalmologistes, les laboratoires académiques et l'industrie pharmaceutique ont apporté, chacun, leur pierre à l'édifice d'une connaissance solide sur laquelle s'est construit un champ thérapeutique nouveau, au bénéfice des patients.

Pour d'autres maladies de la rétine, de nouvelles pistes thérapeutiques sont apparues : antioxydants, facteurs anti-amyloïdes, modificateurs de la cascade du complément, neuroprotecteurs, inhibiteurs du cycle visuel, thérapie génique et thérapie cellulaire [6]. Au cœur de celles-ci, les cellules souches ont probablement toute leur place. Plusieurs études précliniques et cliniques de phase I/II utilisant des cellules photoréceptrices/épithéliales pigmentaires rétiniennes différenciées en phase terminale, dérivées de cellules souches pluripotentes, semblent apporter la preuve de concept pour la restauration visuelle dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge, la maladie de Stargardt et la rétinite pigmentaire [7]. Ces thérapies cellulaires sont également utilisées en pratique clinique pour traiter des maladies de la surface oculaire et la thérapie génique se développe aussi dans ce domaine.

L'avenir est brillant et lumineux. Les ophtalmologistes ont la chance de vivre des mutations majeures, qu'il s'agisse des pratiques chirurgicales ou des thérapies innovantes. Tout commence par l'observation clinique et la compréhension des mécanismes pharmacologiques, et se noue au lit du patient, quand le médecin se saisit de la question pour proposer une réponse thérapeutique.

L'innovation thérapeutique naît du fruit de la collaboration d'une chaîne d'expertises complémentaires et chacune essentielle et non substituable. Une longue chaîne qui peut s'étendre sur plus de dix ans. C'est pourquoi biologistes, chercheurs, pharmaciens, ophtalmologistes, industriels ont contribué à la rédaction de ce rapport.

Il était important que la Société Française d'Ophtalmologie, consciente des enjeux que représente l'approche médicamenteuse et des biothérapies pour la prévention, le traitement, la correction des troubles de la vision, fasse le point de l'état des lieux pour les médicaments et biothérapies en ophtalmologie. C'est chose faite.

Francine Behar-Cohen, François Chast

Bibliographie

[1] Fishman R. AJO History of Ophthalmology Series : The place of Lister in modern surgery. Am J Ophthalmol 2011 ;151(5):857.
[2] Wheeler JR. History of ophthalmology through the ages. Br J Ophthalmol 1946 ;30(5):264–75.
[3] Magdelaine-Beuzelin C, Pinault C, Paintaud G, Watier H. Therapeutic antibodies in ophthalmology : old is new again. MAbs 2010 ;2(2):176–80.
[4] Folkman J. Tumor angiogenesis : therapeutic implications. N Engl J Med 1971 ;285:1182–6.
[5] Kim LA, D'Amore PA. A brief history of anti-VEGF for the treatment of ocular angiogenesis. Am J Pathol 2012 ;181(2):376–9.
[6] Cabral de Guimaraes TA, Daich Varela M, Georgiou M, Michaelides M. Treatments for dry age-related macular degeneration : therapeutic avenues, clinical trials and future directions. Br J Ophthalmol 2022 ;106(3):297–304.
[7] Nair DR, Thomas B. Stem cell based treatment strategies for degenerative diseases of the retina. Curr Stem Cell Res Ther 2022 ;17(3):214–25.

Dédicaces

Nous dédions ce rapport de la Société Française d'Ophtalmologie pour 2023, *Médicaments et biothérapies en ophtalmologie*, à notre Cher Maître, le Professeur Yves Pouliquen, de l'Académie Française, ancien chef du service d'ophtalmologie de l'Hôtel-Dieu, Professeur à l'Université René Descartes, Directeur de l'unité de recherche Inserm 86 « Physiopathologie de l'œil ».



Notre rendons hommage au docteur Bruno Fayet, spécialiste des voies lacrymales, notre collègue et ami, qui nous a quitté brutalement à l'été 2022, en pleine rédaction du rapport.

Francine Behar-Cohen, François Chast

Aspects réglementaires particuliers de certains médicaments ophtalmologiques

R. Batista, S. Charles-Weber, F. Chast

Spécialité pharmaceutique avec AMM

La spécialité pharmaceutique est un médicament produit industriellement par un laboratoire pharmaceutique, caractérisé par un nom (commercial) et un conditionnement particulier, et qui doit obtenir une autorisation de mise sur le marché ou AMM (sauf dérogation) pour être délivré en pharmacie d'officine ou à l'hôpital.

Médicaments sans AMM

La réforme des accès dérogatoires, permettant aux patients en situation d'impasse thérapeutique, notamment atteints d'une maladie grave rare ou invalidante, de disposer de médicaments qui ne sont pas autorisés en France, est entrée en vigueur le 1 er juillet 2021 pour un accès plus simple et plus rapide.

Autorisation d'accès précoce (AAP)

Le nouvel article L. 5121-12 du projet de loi définit l'accès « précoce » comme « l'utilisation, à titre exceptionnel, de certains médicaments, dans des indications thérapeutiques précises, destinés à traiter des maladies, rares ou invalidantes ». Le médicament doit être présumé innovant, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent.

L'accès à l'AAP est réservé aux médicaments ne disposant pas encore d'AMM dans une indication considérée, mais dont la demande d'AMM a déjà été déposée par le laboratoire.

Il concerne également les médicaments qui disposent déjà d'une AMM pour une indication particulière, mais qui ne bénéficient pas de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables pour cette indication.

Dans ce nouveau régime (nouveau IV de l'article L. 5121-12 du Code de la santé publique [CSP]), l'AAP est conditionnée au respect, par le laboratoire, d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de collecte de données de vie réelle du médicament. Ce régime remplace les anciens régimes d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte et de post-ATU.

En 2022, un seul médicament dédié à l'ophtalmologie bénéficie d'une AAP : Ciclograft® 20 mg/ml, collyre unidoses (ciclosporine) pour la prévention du rejet de greffe de cornée.

Autorisation d'accès compassionnel (AAC)

Le nouvel article L. 5121-12-1 du CSP introduit pour la première fois la possibilité d'une « utilisation exceptionnelle, au titre de l'accès compassionnel, de certains médicaments », lorsqu'il n'existe aucun traitement approprié dans l'indication considérée et lorsque le médicament voit son efficacité et sa sécurité présumées bonnes, et ne fait pas l'objet d'une recherche impliquant la personne humaine.

L'accès compassionnel concerne les médicaments non nécessairement innovants, qui ne sont pas destinés à obtenir une AMM dans l'indication concernée, mais qui répondent de façon satisfaisante à un besoin thérapeutique (ex-ATU nominative et ex-RTU ou recommandation temporaire d'utilisation).

L'AAC peut alors être attribuée selon deux modalités de demande :

- demande par le médecin prescripteur pour un patient donné : autorisation nominative par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) via l'application e-Saturne (ex-ATU nominative). Ce cadre concerne des médicaments non autorisés et non disponibles en France. Seul un médecin hospitalier peut en faire la demande ;
- demande de l'ANSM ou du ministère de la Santé : cadre de prescription compassionnelle (ex-RTU). Ce cadre permet, à l'initiative de l'ANSM, d'encadrer une pratique de prescription hors-AMM d'un médicament disponible en France.

Liste des médicaments dédiés à l'ophtalmologie qui, en 2021, bénéficient d'une ATU nominative ou AAC

Spécialité	DCI	Indication	Particularité
Alphagan® P 0,15 %, collyre en solution	Brimonidine tartrate	Glaucome primitif à angle ouvert nécessitant un traitement par antagoniste des récepteurs adrénergique alpha-2	Chez les patients allergiques au chlorure de benzalkonium
Brolène® 0,10 %, collyre en solution	Propamidine (iséthionate)	Abcès ou kératite amibienne avérés avec caractérisation Ou abcès cornéen avec suspicion d'amibes	En cas de suspicion : fournir la date de mise en culture et le délai d'obtention des résultats
GS 101® 0,86 mg/ml, collyre en récipient unidose	Aganirsen	Néovascularisation cornéenne	Joindre la fiche du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations Prescription réservée aux ophtalmologistes
Mitosol® 0,2 mg/ml, poudre et solvant pour solution à usage ophtalmique	Mitomycine	Adjuvant dans la chirurgie du glaucome, en l'absence d'alternative à cette chirurgie 1 application topique oculaire, unique lors de l'intervention chirurgicale	Guide d'instruction vidéo Prescription réservée aux ophtalmologistes
Natacyn® 5 %, collyre en suspension	Natamycine	Kératite fongique Ou abcès cornéen fongique OueEndophtalmie fongique Avec caractérisation : *Candida, Aspergillus, Cephalosporium, Fusarium, Penicillium*	En cas de suspicion sans caractérisation, fournir la date de mise en culture et le délai d'obtention des résultats
Kedrion Human Plasminogen® 1 mg/ml collyre	Plasminogène humain	Conjonctivite ligneuse sur déficit en plasminogène	
Predforte® 1 % Collyre	Prednisolone	Kératoconjonctivite ou kératite	
Restasis® 0,05 %, collyre en solution	Ciclosporine	Kératite sévère chez des patients adultes présentant une sécheresse oculaire et qui ne s'améliorent pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux et en cas d'intolérance caractérisée à Ikervis® (qui dispose d'une AMM)	
Talymus® 1 mg/ml, collyre en suspension	Tacrolimus	Conjonctivite ou kératoconjonctivite sévère due à une sécheresse oculaire dans la GVH oculaire Conjonctivite ou kératoconjonctivite sèche sévère due à syndrome de Gougerot-Sjögren, avec : résistance aux traitements non pharmacologiques (bouchons méatiques), résistance aux substituts lacrymaux, résistance à la ciclosporine en collyre	

Médicament ophtalmologique bénéficiant du cadre de prescription compassionnel (CPC)

Il s'agit du bévacizumab, pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire.

RTU d'Avastin® dans le traitement de la DMLA

La RTU d'Avastin® dans le traitement de la DMLA a été particulièrement commentée : «Traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge dans sa forme néovasculaire». Le protocole de suivi définit les critères de prescription, de dispensation et d'administration du médicament, ainsi que les modalités de surveillance des patients traités. Il décrit également les modalités de recueil des données issues de cette surveillance, notamment les données d'efficacité, de sécurité d'emploi et les conditions réelles d'utilisation du médicament. L'ensemble des données collectées par les prescripteurs seront recueillies et analysées par le laboratoire concerné et transmises périodiquement à l'ANSM. Les résumés des rapports correspondants, validés par l'ANSM sont publiés sur le site Internet de l'ANSM. En 2018, «le Collège de la HAS rappelle que la commission de la transparence a émis un avis recommandant l'utilisation en première intention des anti-VEGF dans la DMLA exsudative rétrofovéolaire, à savoir Avastin® (dans le cadre d'une RTU), Eylea® et Lucentis® (dans le cadre de leur AMM). Il s'étonne que la spécialité Avastin® doive toujours faire l'objet d'une RTU et ne fasse pas l'objet d'une prescription aussi simple que celle en vigueur pour les médicaments ayant une AMM dans cette indication».

Demandes d'ATU/AAC en situation d'urgence vitale

Dorénavant, en dehors des heures ouvrées, les pharmacies à usage intérieur (PUI) ne sont plus tenues d'appeler l'astreinte de l'ANSM si la demande d'ATU est jugée conforme aux critères d'octroi, par le prescripteur et le pharmacien de la PUI. L'accord oral de l'ANSM n'est pas requis dans ces situations. La régularisation de cet accord s'effectue a posteriori via l'application e-Saturne.

Protocole d'utilisation thérapeutique (PUT)

Les autorisations d'accès précoce sont soumises au respect d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) défini par la HAS.

Médicaments à caractère particulier

Médicaments réservés à l'usage hospitalier

Le classement dans la catégorie des médicaments réservés à l'usage hospitalier ne peut intervenir que si les restrictions apportées à la prescription, à la délivrance et à l'administration du médicament sont justifiées par des contraintes techniques d'utilisation ou par des raisons de sécurité d'utilisation, nécessitant que le traitement s'effectue sous hospitalisation.

Médicaments à prescription hospitalière

Sont classés dans cette catégorie les médicaments dont les restrictions de prescription sont justifiées par la nécessité d'effectuer, dans des établissements disposant de moyens adaptés, le diagnostic et le suivi des maladies pour le traitement desquelles le médicament est habituellement utilisé ou par ses caractéristiques pharmacologiques, son degré d'innovation, ou un autre motif de santé publique. On peut citer Cystadrops® 3,8 mg/ml Coll Sol 5 ml FL/1.

Médicaments à prescription initiale hospitalière

Le classement dans la catégorie des médicaments à prescription initiale hospitalière ne peut intervenir que si les restrictions apportées à la prescription du médicament sont justifiées par la nécessité d'effectuer dans des établissements disposant de moyens adaptés le diagnostic des maladies pour le traitement desquelles le médicament est habituellement utilisé (https://www.meddispar.fr/#nav-buttons).

Médicaments à prescription réservée à certains spécialistes

Le classement dans la catégorie des médicaments à prescription réservée à certains médecins spécialistes ne peut intervenir que si les restrictions apportées à la prescription du médicament sont justifiées par les contraintes de mise en œuvre du traitement, eu égard à la spécificité de la pathologie et aux caractéristiques pharmacologiques du médicament, à son degré d'innovation, ou à un autre motif de santé publique.

On peut citer, dans le cadre de l'usage ophtalmologique :

- Eylea® 40 mg/ml Sol Inj Flacon B/1 ;
- Humira® 100 mg/ ml Sol Inj ;
- Hyrimoz® 40 mg Sol Inj Ser Pre 0,8 ml B/2 ;
- Imraldi® 40 mg/0,8 ml Sol Inj ;
- Lucentis® 10 mg/ml Sol Inj ;
- Luxturna 5 × 1012 génomes de vecteur/ml, solution à diluer injectable ;
- Ozurdex® 700 µg Implant Intravitr ;
- Visudyne® 15 mg PDR Sol Perf.

Médicaments nécessitant une surveillance particulière

L'ANSM a mis en place un système permettant la surveillance des cas d'abus et de dépendance liés à la prise de substances ou plantes ayant un effet psychoactif ainsi que de tout médicament ou autre produit en contenant.

Suite à la mise en évidence de cas de détournement, notamment par injection chez des usagers d'opioïdes, les conditions de prescription et de délivrance de la spécialité Mydriaticum® 0,5 %, collyre, flacon de 10 ml (tropicamide) sont modifiées depuis janvier 2019. La prescription du Mydriaticum® 0,5 %, collyre en flacon de 10 ml sera réservée aux spécialistes en ophtalmologie pour un usage professionnel.
La spécialité Mydriaticum® 0,5 %, collyre en flacon de 10 ml ne devra plus être dispensée aux patients. En revanche, les conditions de prescription et de délivrance de Mydriaticum® 2 mg/0,4 ml, collyre en récipient unidose sont inchangées (prescription médicale obligatoire (liste I) et délivrance possible aux patients.

Médicaments de thérapie génique et médicaments dérivés du sang

Voir les chapitres dédiés à ces médicaments et aux biothérapies dans le Rapport.

Préparations hospitalières

Les préparations hospitalières sont :

- réalisées à l'avance, en petite séries en l'absence de spécialité pharmaceutique disponible et adaptée mise à disposition dans le cadre d'une AMM, ou d'une ATU, ou d'une autorisation d'importation ;
- dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients d'un établissement de santé ;
- élaborées en conformité avec des référentiels scientifiques et de bonnes pratiques par une PUI ou par un établissement pharmaceutique géré par un établissement public de santé (EP/ES), ou par un établissement pharmaceutique autorisé à fabriquer des médicaments dans le cadre de la sous-traitance.

En 2010, l'ANSM a publié un rapport au sein duquel elle définissait le caractère indispensable de certaines préparations hospitalières destinées à l'ophtalmologie : ciclosporine (collyre) ; cystéamine chlorhydrate (poudre et solvant pour collyre en solution).

Ce rapport précisait les indications « remontées » des pharmacies hospitalières pour les préparations de ciclosporine collyre, 0,05 %, 0,1 %, 0,5 %,1 %, 2 % :

- prévention et traitement du rejet de greffe de cornée chez le sujet à risque, du GVH et des kératoconjonctivites vernales (2 %) ;
- prévention et traitement du rejet de greffe de cornée quand le collyre à 2 % ne peut pas être utilisé (dosage trop élevé, mauvaise tolérance, enfant) (0,5 %) ;
- traitement des maladies auto-immunes du globe oculaire et de ses annexes (0,5 %) ;
- traitement des sécheresses oculaires sévères, d'origine immunologique ou non, rebelles aux thérapeutiques classiques actuellement commercialisés (0,1 %).

Préparations magistrales

Selon le CSP : « On entend par préparation magistrale, tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible disposant d'une autorisation de mise sur le marché, de l'une des autorisations mentionnées aux articles L. 5121-9-1 et L. 5121-12, d'une autorisation d'importation parallèle ou d'une autorisation d'importation délivrée à un établissement pharmaceutique dans le cadre d'une rupture de stock d'un médicament, soit extemporanément en pharmacie, soit dans les conditions prévues à l'article L. 5125-1 ou à l'article L. 5126-6 ».

Préparations hospitalières et préparations magistrales de collyres – exemple de l'hôpital Cochin, 2021.

Préparations hospitalières	Préparations magistrales
Amikacine 3 % Amphotéricine B liposomale 0,5 % Atropine 0,01 % et 0,05 % Ciclosporine 2 % Ciclosporine 1 % Ciclosporine 0,5 % Ciclosporine 0,05 % EDTA 2,2 % Mitomycine C 0,02 % Mitomycine C 0,04 % PHMB 0,02 % Ticarcilline 0,66 % Vancomycine 5 % Voriconazole 1 %	Chlorure de sodium 5 % Cocaïne 5 % Colistine 10^6 UI/ml Érythromycine 0,5 % Fluorouracile 50 mg/ml Glycérine collyre

This page intentionally left blank

Table des matières

Auteurs et collaborateurs V
Avant-propos IX
Introduction XI
Aspects réglementaires particuliers de certains médicaments ophtalmologiques XIII
Abréviations XXI
Table des compléments en ligne XXV

PARTIE I
Bases fondamentales de la pharmacologie oculaire

Chapitre 1 – Anatomie et physiologie appliquées à la pharmacologie oculaire 3
1.1. Rappels anatomiques généraux 3
A. DARUICH
1.2. Vascularisation de l'œil 7
P. EYMARD
1.3. Barrières oculaires 10
F. BEHAR-COHEN
1.4. Milieux oculaires 20
J.-L. BOURGES
1.5. Les transporteurs et leur influence sur la pharmacologie oculaire 27
F. BEHAR-COHEN
1.6. Rôle de la mélanine dans la pharmacologie oculaire 33
F. BEHAR-COHEN

Chapitre 2 – Voies d'administration des médicaments en ophtalmologie 37
F. BEHAR-COHEN

Chapitre 3 – Pharmacocinétique oculaire 49
F. DELIE, P. FURRER

Chapitre 4 – Pharmacodynamie oculaire 63
F. BEHAR-COHEN

Chapitre 5 – Méthodes d'étude pour le développement de médicaments oculaires 75
F. BEHAR-COHEN, N. BONNEAU, F. BRIGNOLE-BAUDOUIN

Chapitre 6 – Toxicologie 91
6.1. Toxicité oculaire des médicaments administrés par voie systémique 91
A. DARUICH, A. TORRIGLIA, F. BEHAR-COHEN, F. CHAST
6.2. Toxicité oculaire des médicaments ophtalmologiques 112
F. CHAST
6.3. Toxicité des conservateurs 120
F. BRIGNOLE-BAUDOUIN, C. BAUDOUIN

Table des matières

Chapitre 7 – Mise sur le marché du médicament en ophtalmologie 125
C. Bardin

Chapitre 8 – L'industrie pharmaceutique dans le développement des médicaments ophtalmologiques 131
8.1. Naissance d'un médicament – point de vue de l'industrie 131
J.-F. Chibret
8.2. La complexité de la relation entre les industriels et les professionnels de santé 134
M.-F. Mamzer

Partie II
Formulation galénique en ophtalmologie

Chapitre 9 – Formulation et mise en forme des préparations ophtalmiques 139
M.-L. Brandely-Piat, M. Jobard, F. Chast

Chapitre 10 – Collyres et solutions injectables ophtalmiques préparés par les pharmacies hospitalières (PUI) – France, 2022 147
M.-L. Brandely-Piat, F. Chast

Chapitre 11 – Formulations destinées au segment antérieur de l'œil. 155
F. Lallemand, M. Schmitt

Chapitre 12 – Formulations destinées au segment postérieur 163
F. Sauvage, A. Bochot

Chapitre 13 – Médicaments injectables par voie intravitréenne 169
F. Chast, M.-L. Brandely-Piat, F. Behar-Cohen

Chapitre 14 – Médicaments ophtalmologiques en pédiatrie 185
D. Bremond-Gignac, K. Belahda, F. Behar-Cohen, F. Chast

Partie III
Médicaments et dispositifs médicaux en ophtalmologie

Chapitre 15 – Anti-infectieux 201
15.1. Antiseptiques 201
S. Charles-Weber, R. Mazet, C. Chiquet, F. Chast
15.2. Antibiotiques et antifongiques 211
C. Chiquet, R. Mazet, M. Cornet, M. Maurin, M. Saleh
15.3. Antiviraux. 231
F. Chast, S. Charles-Weber
15.4. Antiparasitaires 242
F. Chast, S. Charles-Weber

Chapitre 16 – Anti-inflammatoires, immunosuppresseurs et anti-allergiques. 253
16.1. La réaction inflammatoire et les médicaments qui la régulent 253
F. Behar-Cohen
16.2. Glucocorticoïdes 255
F. Behar-Cohen
16.3. Implants intraoculaires de corticoïdes 268
A. Rezkallah, L. Kodjikian
16.4. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (voie topique) 271
F. Chast, M. Zola

16.5. Modulateurs de la réponse immune 276
16.6. Anti-allergiques 293
F. Chast

Chapitre 17 – Médicaments antalgiques 311
F. Chast

Chapitre 18 – Hypotonisants oculaires 327
Y. Lachkar, E. Hereth

Chapitre 19 – Anti-angiogéniques 343
M. Seminel, E. Bousquet

Chapitre 20 – Agents favorisant la sécrétion lacrymale. 353
M. Labetoulle, C. Baudouin, A. Labbé, A. Rousseau

Chapitre 21 – Agents de cicatrisation cornéenne. 359
E. Gabison

Chapitre 22 – Agents modificateurs du diamètre pupillaire 367
22.1. Mydriase et myopie 367
N. Leveziel
22.2. Myotiques et médicaments de la presbytie 372
F. Chast

Chapitre 23 – Agents hyper- ou hypo-osmotiques. 375
J.-L. Bourges

Chapitre 24 – Pharmacologie des produits anesthésiques en ophtalmologie 379
G. Guerrier

Chapitre 25 – Agents photosensibilisants pour la photothérapie. 385
25.1. Agents photosensibilisants pour le traitement des pathologies cornéennes. 385
D. Touboul
25.2. Vertéporfine (Visudyne®) pour photothérapie du segment postérieur 388
C. Favard

Chapitre 26 – Dispositifs adjuvants à la chirurgie. 393
T. Audelan, J.-L. Bourges, F. Azan, V. Pierre-Kahn, P.-R. Rothschild

Chapitre 27 – Dispositifs médicaux adjuvants au traitement du glaucome. 395
H. Lama

Chapitre 28 – Dispositifs médicaux en lacrymologie 397
J. Landman-Vu, B. Fayet†, E. Racy

Chapitre 29 – Fibrinolytiques intraoculaires 399
F. Behar-Cohen

Chapitre 30 – Anticancéreux en ophtalmologie. 403
A. Matet, D. Malaise, C. Levy-Gabriel, L. Lumbroso-Le Rouic, C. Soussain, M. Rodrigues, F. Doz, N. Cassoux

Chapitre 31 – Toxine botulique en ophtalmologie. 411
X. Morel

Chapitre 32 – Autres préparations ophtalmiques. 419
32.1. Collyre d'EDTA 419
F. Chast, S. Charles-Weber, M.-L. Brandely-Piat
32.2. Formes ophtalmiques d'anticoagulants 420
F. Chast, S. Charles-Weber, M.-L. Brandely-Piat

Table des matières

Partie IV

Biothérapie

Chapitre 33 – Aspects réglementaires des biothérapies 425
F. Chast

Chapitre 34 – Thérapie génique 433
34.1. Vecteurs viraux pour la thérapie génique 433
C. Kostic, Y. Arsenijevic
34.2. Thérapie génique non virale 441
F. Behar-Cohen
34.3. Thérapie génique des maladies du segment antérieur 445
S. Poinard, P. Gain, G. Thuret
34.4. Thérapie génique pour les neuropathies optiques héréditaires 450
C. Vignal Clermont
34.5. Thérapie génique des maladies rétiniennes 452
G. Le Meur, M. Weber
34.6. Techniques d'administration des produits de thérapie génique pour les maladies de la rétine 460
A. Daruich

Chapitre 35 – Thérapies cellulaires 463
35.1. Thérapies cellulaires pour les pathologies du segment antérieur 463
V.M. Borderie, D. Ghoubay, H. Rouard
35.2. Thérapie cellulaire dans les maladies rétiniennes 471
P. Ramtohul, J.-P. Hubschman

Chapitre 36 – Produits dérivés du corps humain 479
36.1. Cornée humaine (et milieux de conservation) 479
S. Poinard, T. Garcin, P. Gain, G. Thuret
36.2. Greffes de membranes amniotiques : préparation, conservation et indications en ophtalmologie 484
J. Gueudry, D. Toubeau, S. Lefevre, F. Chaventré, M. Muraine
36.3. Préparations ophtalmiques à base de produits sanguins 490
F. Chast, M.-L. Brandely-Piat

Partie V

Guide pratique

Chapitre 37 – Rédiger une ordonnance en ophtalmologie 509
R. Batista, S. Charles-Weber, F. Chast

Chapitre 38 – Conseils d'utilisation d'un collyre 513
R. Batista, S. Charles-Weber, F. Chast

Chapitre 39 – Comment déclarer un événement indésirable concernant un médicament ou un dispositif médical ? 517
F. Chast

Chapitre 40 – Exemples de fiches thérapeutiques 519
40.1. Arbre décisionnel de traitement de l'occlusion veineuse 519
M. Paques
40.2. Stratégie de prise en charge des infections cornéennes 520
M. Labetoulle, T. Bourcier
40.3. Prise en charge des blépharites 525
X. Morel
40.4. Traitement de l'œdème maculaire diabétique en 2023 529
P. Massin

Index 533

Abréviations

AA	acide arachidonique
AAC	autorisation d'accès compassionnel
AAP	autorisation d'accès précoce
AAV	*adeno-associated virus*
ABC	*ATP binding cassette*
AC	anhydrase carbonique/anticorps
ACh	acétylcholine
ADME	absorption, distribution, métabolisme, élimination
ADN	acide désoxyribonucléique
ADP	adénosine diphosphate
AGE	acides gras essentiels
AINS	anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM	autorisation de mise sur le marché
AMP	adénosine monophosphate
AMPc	adénosine monophosphate cyclique
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AOP	*adverse outcome pathways*
APG	analogue des prostaglandines
APSI	allergènes préparés pour un seul individu
ARN	acide ribonucléique
ARNm	acide ribonucléique messager
ARS	agence régionale de santé
ASC	aire sous la courbe
ASI	activité sympathomimétique intrinsèque
ASM	*active storage machine*
ATP	adénosine triphosphate
ATU	autorisation temporaire d'utilisation
AV	acuité visuelle
AVC	accident vasculaire cérébral
BAC	chlorure de benzalkonium
BCRP	*breast cancer resistant protein*
BGN	bactérie à Gram négatif
BHA	barrière hémato-aqueuse
BHR	barrière hématorétinienne
BHRI	barrière hématorétinienne interne
BLSE	bêta-lactamase de spectre étendu
BMP	*bone morphogenetic protein*
BPC	bonnes pratiques cliniques
BPCO	bronchopneumopathie chronique obstructive
CA	chambre antérieure
CDP	cidofovir diphosphate
CGRP	*calcitonin gene-related peptide*
CMI	concentration minimale inhibitrice
CMP	cidofovir monophosphate
CMV	cytomégalovirus
COX	cyclo-oxygénase
CPP	comité de protection des patients
CRPV	centre régional de pharmacovigilance
CRSC	choriorétinopathie séreuse centrale
CsA	ciclosporine A
CSH	cellules souches hématopoïétiques
CSL	cellules souches limbiques
CSM	cellules souches mésenchymateuses
CSP	Code de la santé publique
CSS	cellules souches stromales cornéennes
CXL	*cross-linking*
DBD	*DNA-binding domaine* (domaine de liaison à l'ADN)
DCE	densité cellulaire endothéliale
DCI	dénomination commune internationale
DEP	défect épithélial persistant
DGM	dysfonctionnement des glandes de Meibomius
DHPS	dihydroptéroate synthétase
DMEK	*Descemet membrane endothelial keratoplasty* (kératoplastie endothéliale de la membrane de Descemet)
DMLA	dégénérescence maculaire liée à l'âge
DNC	douleur neuropathique cornéenne
DPV	décollement postérieur du vitré
DSAEK	*Descemet stripping automated endothelial keratoplasty* (kératoplastie endothéliale avec *stripping* automatisé de la membrane de Descemet)
DSR	décollement séreux rétinien
DVP	*deep vascular plexus*
EBV	virus d'Epstein-Barr
EDTA	acide éthylène diamine tétra-acétique
EEG	électroencéphalogramme
EFS	Établissement français du sang
EGF	*epidermal growth factor*
EIO	effet indésirable oculaire
EMA	European Medicines Agency
EP	épithélium pigmentaire
ERG	électrorétinogramme
ERO	espèces réactives de l'oxygène
ESC	espace suprachoroïdien
5-FC	5-fluorocytosine
FDA	Food and Drug Administration
FGF	*fibroblast growth factor*
5-FU	5-fluorouracile
GABA	acide γ-aminobutyrique
GAG	glycosaminoglycane
GC	glucocorticoïdes/guanylate cyclase
GCP	*good clinical practice*
GDP	guanosine diphosphate
GHS	*Globally harmonized system of classification and labelling of chemicals hazards statements*
GLUT1	*glucose transporter* 1 (transporteur de glucose 1)
GMPc	guanosine monophosphate cyclique
GR	récepteurs aux glucocorticoïdes
GTP	guanosine triphosphate
GVHD	*graft-versus-host disease* (maladie du greffon contre l'hôte)
HA	humeur aqueuse
HAS	Haute autorité de santé

HGF *hepatocyte growth factor*
HHV herpèsvirus humain
HIF *hypoxia-inducible factor*
HS hyaluronate de sodium
HSM hémorragie sous-maculaire
HSV *herpes simplex virus*
HTLV *human T-lymphotropic virus*
IAC inhibiteur de l'anhydrase carbonique
IATA *integrated approaches to testing and assessment*
IC intervalle de confiance
ICH International Conference on Harmonization
ICP *intermediate vascular plexus*
IFN interféron
Ig immunoglobuline
IGF *insulin-like growth factor*
IL interleukine
IM intramusculaire
IMAO inhibiteur de la monoamine oxydase
IMC indice de masse corporelle
iNOS oxyde nitrique synthase inductible
iPSC *induced-pluripotent stem cells* (cellules souches pluripotentes induites)
IRM imagerie par résonance magnétique
ITA immunothérapie allergénique
IV intraveineux(se)
IVL intraveineuse lente
IVT intravitréenne (injection)
JAM *jonction-associated molecule*
KCA kératoconjonctivite atopique
KCV kératoconjonctivite vernale
KE *key events* (événements clés)
KGF *keratinocyte growth factor*
LASIK *laser-assisted in situ keratomileusis*
LBD *ligand-binding domaine* (domaine de liaison au ligand)
LCR liquide céphalorachidien
LGIC *ligand-gated ion channel* (canal ionique sensible à un ligand)
LV lentivirus
MA membrane amniotique
MARVEL *MAL and related proteins for vesicle trafficking and membrane link*
MB membrane de Bruch
MEK *mitogen-activated protein kinase*
MIBS *minimally invasive bleb surgery*
MIGS *minimally invasive glaucoma surgery*
MLE membrane limitante externe
MLI membrane limitante interne
MMP métalloprotéinase
MR récepteur aux minéralocorticoïde
MRG *retinal Müller glial cells* (cellules gliales de Müller)
MRP *multidrug resistance-associated protein*
MS microsphère
MSO maladie de la sécheresse oculaire
MTI médicament de thérapie innovante
MTI-PP médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement
MTX méthotrexate
NGF *nerve growth factor*
NOH neuropathie optique héréditaire
NOHL neuropathie optique héréditaire de Leber
NP nanoparticule
NRP neuropiline
OBVR occlusion de branche veineuse rétinienne
OC organoculture
OCT *optical coherence tomography* (tomographie par cohérence optique)
OM œdème maculaire
OMC œdème maculaire cystoïde
OMD œdème maculaire diabétique
OMS Organisation mondiale de la santé
OR *odds ratio*
OSDI *Ocular Surface Disease Index*
OVCR occlusion de la veine centrale rétinienne
P-gp glycoprotéine P
PA principe actif
PABA acide para-aminobenzoïque
PCR *polymerase chain reaction*
PDGF *platelet-derived growth factor*
PDT photothérapie dynamique
PEDF *pigment epithelium-derived factor*
PEG polyéthylène glycol
PG prostaglandine
PGF *placental growth factor*/prostaglandine F
PHMB polyhexaméthylène biguanide
PI povidone iodée
PIO pression intraoculaire
PIP plan d'investigation pédiatrique
PKA protéine kinase A
PLA *poly (D,L-lactide)* (acide polylactilique)
PLA2 phospholipase A2
PLGA *poly (D,L-lactide-co-glycolide)* (acide lactique-co-glycolique)
PLP protéine liant la pénicilline
PPS polysulfate de pentosan sodique
PRP plasma riche en plaquettes
PTA produit thérapeutique annexe
PTFE poly-tétrafluoroéthylène
PUI pharmacie à usage intérieur
PVP polyvinylpyrrolidone
RCP résumé des caractéristiques du produit
RCPG récepteurs couplés aux protéines G
RIPH recherche impliquant la personne humaine
RN récepteur nucléaire
RNFL *retinal nerve fiber layer*
RNI recherche non interventionnelle
RNS rétine neurosensorielle
ROCK *Rho-associated protein kinase*
RP rétinopathie du prématuré
RSTK récepteur sérine/thréonine-kinase
RTK récepteur tyrosine kinase
RTU recommandation temporaire d'utilisation
SA semaine d'aménorrhée/substance active
SARM *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline
SCP cataracte sous-capsulaire postérieure
SD *spectral domain*
SFO Société française d'ophtalmologie
Sida syndrome d'immunodéficience acquise
siRNA *small interfering RNA* (petit ARN interférent)
SL substitut lacrymal
SLC *solute carriers*
SLET *simple limbal epithelial transplantation*
SNC système nerveux central
SO surface oculaire
SSO syndrome sec oculaire
SVP *superficial vascular plexus*
TA *triamcinolone acetonide* (acétonide de triamcinolone)
TGF *transforming growth factor*

TIDE	*toxicity-induced dry eye* (sécheresse oculaire induite par un toxique)
TIMP	*tissue inhibitor of metalloproteinase*
TLR	*Toll-like receptors*
TNF	*tumor necrosis factor*
TPMT	thiopurine méthyl transférase
TRFL	temps de rupture du film lacrymal
TX	thromboxane
TXB	toxine botulique
UFC	unités formant colonies
Vd	volume de distribution
VEGF	*vascular endothelial growth factor*
VEGFR	*vascular endothelial growth factor receptor*
VIH	virus de l'immunodéficience humaine
VIP	*vasoactive intestinal polypeptide*
VZV	*varicella-zoster virus* (virus varicelle-zona)
ZO	zonula occludens

This page intentionally left blank

Table des compléments en ligne

Peuvent être consultés en ligne à l'adresse http://www.em-consulte.com/e-complement/477020 :

- l'ensemble des références des chapitres ;
- les chapitres énumérés ci-dessous.

Chapitre 26 – Dispositifs adjuvants à la chirurgie (T. Audelan, J.-L. Bourges, F. Azan, V. Pierre-Kahn, P.-R. Rothschild)
Chapitre 27 – Dispositifs médicaux adjuvants au traitement du glaucoma (H. Lama)
Chapitre 28 – Dispositifs médicaux en lacrymologie (J. Landman-Vu, B. Fayet†, E. Racy)

This page intentionally left blank

Partie I

Bases fondamentales de la pharmacologie oculaire

This page intentionally left blank

CHAPITRE 1

Anatomie et physiologie appliquées à la pharmacologie oculaire

1.1. RAPPELS ANATOMIQUES GÉNÉRAUX

A. DARUICH

Introduction

L'œil est l'organe de la vision. Il mesure environ 23 mm de diamètre et présente un volume de 5 ml chez l'homme. L'œil peut être divisé en deux segments : le segment antérieur et le segment postérieur. Le segment antérieur occupe le tiers antérieur de l'œil et comprend la cornée, la conjonctive, l'humeur aqueuse, l'iris, le corps ciliaire et le cristallin. Le segment postérieur comprend la sclère, la choroïde, la rétine et l'humeur vitrée.

L'œil possède également des annexes : l'orbite, les six muscles oculomoteurs, les paupières et les glandes lacrymales principales.

La nature superficielle de l'œil permet une administration topique de médicaments. Cependant, des barrières oculaires statiques et dynamiques s'opposent à leur pénétration [1]. Au niveau du segment antérieur, aux barrières tissulaires que constituent la cornée, la conjonctive et le corps ciliaire, s'ajoutent la barrière hémato-aqueuse et les protéines d'efflux exprimées à la surface des cellules ainsi que les flux sanguins et lymphatiques, le flux directionnel opposé de l'humeur aqueuse et la production de larmes. Au niveau du segment postérieur, les barrières statiques comprennent la sclère, la membrane de Bruch, la barrière hématorétinienne (BHR) et les protéines d'efflux. Le flux sanguin et lymphatique de la choroïde constitue la principale barrière dynamique.

La compréhension de l'anatomie de l'œil, de la nature des barrières oculaires et de la dynamique des liquides oculaires est la clé pour établir une pharmacothérapie ophtalmique réussie.

Segment antérieur

CORNÉE

La cornée est fine, transparente, lisse, avasculaire et hautement innervée. Elle est convexe, de forme asphérique et directement exposée à l'environnement extérieur.

La cornée se comporte comme une barrière mécanique multicouche qui empêche les substances exogènes, y compris les médicaments appliqués localement, de pénétrer plus profondément dans les tissus oculaires. Le tissu cornéen est 15 à 25 fois moins perméable que la conjonctive et la sclère [1].

La cornée participe en avant (1/5e) à la constitution de la tunique fibreuse externe de l'œil qui se continue par la sclère en arrière (4/5es). La jonction de la cornée avec la sclère forme le limbe sclérocornéen. Le limbe est très vascularisé et contient des cellules souches pluripotentes. La surface cornéenne est imprégnée par le film lacrymal et sa surface interne est directement en contact avec l'humeur aqueuse.

L'épaisseur et la courbure de la cornée augmentent progressivement du centre vers la périphérie. La cornée est la première lentille rencontrée par la lumière dans son trajet optique et représente deux tiers du pouvoir réfractif de l'œil. Les propriétés optiques de la cornée sont déterminées par la régularité de sa surface, sa transparence et son indice de réfraction. Le stroma cornéen possède un arrangement homogène et uniforme de fibres de collagène. La disposition des fibres permet aux rayons lumineux de traverser la cornée sans interférence. La régularité de la surface cornéenne est maintenue par l'épithélium cornéen et le film lacrymal.

© 2023, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Histologiquement, la cornée est composée de six couches : l'épithélium cornéen, la couche de Bowman, le stroma, la couche de Dua, la membrane de Descemet et l'endothélium.

L'*épithélium cornéen* est constitué de cinq à six couches de cellules épithéliales stratifiées et squameuses non kératinisées. Les différentes couches épithéliales de la cornée comprennent deux à trois couches de cellules superficielles et alaires et une seule couche de cellules basales, seules cellules épithéliales cornéennes capables de subir une mitose.

Ces cellules, lors de la différenciation, s'aplatissent progressivement à mesure qu'elles se déplacent vers la surface cornéenne. Les cellules épithéliales superficielles sont renouvelées tous les 7 à 10 jours par les cellules souches pluripotentes situées au niveau du limbe sclérocornéen [2]. Les cellules plus âgées sont déchargées après avoir rompu leurs jonctions serrées dans le film lacrymal. La présence de jonctions cellulaires serrées entre les cellules épithéliales, telles que les occludines, ZO-1 et ZO-2 (zonula occludens 1 et 2), les rend très imperméables [3]. L'épithélium cornéen est hautement lipophile. Les propriétés physicochimiques d'une molécule médicamenteuse, la constance d'ionisation et le pH jouent un rôle important dans la perméabilité oculaire à travers l'épithélium cornéen.

La *membrane de Bowman* est une bande amorphe de 8 à 15 µm d'épaisseur, fibrillaire, présente en dessous des cellules épithéliales cornéennes basales. Cette couche non régénérative forme une frontière entre le stroma et les cellules épithéliales et maintient la forme cornéenne. La couche de Bowman contient de courtes fibrilles de collagène de type I dans une matrice de protéoglycanes.

Le *stroma cornéen* se situe entre la membrane de Bowman et la membrane de Descemet, et représente 95 % de l'épaisseur de la cornée. Le stroma est constitué de kératocytes, de cellules fibroblastiques, de tissu neural et de cellules de Schwann. La majeure partie du stroma est constituée de fibrilles de collagène, principalement du collagène de type I [4], hautement organisées. Le stroma est hydrophile et se comporte comme une barrière limitante pour les molécules liposolubles entravant leur pénétration oculaire plus profonde.

La *couche de Dua* est une couche solide, acellulaire et bien définie, présente au-dessus de la membrane de Descemet [5].

La *membrane de Descemet* a une épaisseur de 10 µm et représente la membrane basale de l'endothélium cornéen.

L'*endothélium cornéen* est la monocouche de cellules la plus interne, non mitotique et en contact direct avec l'humeur aqueuse. L'endothélium cornéen forme une barrière cellulaire entre le stroma et l'humeur aqueuse. Son intégrité et sa fonction déterminent l'état de déturgescence du stroma. Cette monocouche a une perméabilité limitée au flux d'ions, ce qui est nécessaire pour établir un gradient osmotique.

La cornée est fortement innervée par des terminaisons nerveuses, avec une densité 300 à 400 fois supérieure à celle de la peau (tissu le plus sensitif du corps) [1]. L'innervation sensitive de la cornée dépend des nerfs ciliaires, longues banches du nerf nasociliaire, branche ophtalmique de la V^{e} paire crânienne. Leurs branches forment des plexus destinés à l'innervation de l'épithélium cornéen et du stroma antérieur.

La cornée n'a pas de vaisseaux sanguins. Elle reçoit des nutriments sanguins des artères de la région limbique. L'humeur aqueuse apporte du glucose et de l'oxygène à la cornée. La majeure partie de l'apport d'oxygène à la cornée provient de l'exposition à l'air, où l'oxygène absorbé dans la couche lacrymale se diffuse vers les cellules épithéliales cornéennes.

CONJONCTIVE

La conjonctive est un tissu fin, très vascularisé, semi-transparent et sécrétant du mucus. Elle est fortement innervée et possède un tissu lymphoïde.

La conjonctive peut être divisée en trois parties : conjonctive palpébrale, conjonctive bulbaire et fornix. Les paupières supérieures et inférieures sont tapissées par la conjonctive palpébrale. La conjonctive bulbaire tapisse la partie antérieure de la sclère. Les conjonctives palpébrales et bulbaires sont reliées par les fornix. Histologiquement, la conjonctive est composée d'un épithélium superficiel multicouche et d'un stroma sous-jacent [1]. Au sein de l'épithélium conjonctival se trouvent des cellules caliciformes, des glandes muqueuses, les glandes de Manz et les cryptes de Henlé. Les cellules caliciformes sécrètent des électrolytes, du liquide et du mucus pour former le film lacrymal [6]. Le stroma conjonctival se trouve entre l'épithélium antérieur et la sclère postérieure. Cette couche est riche en vaisseaux sanguins et lymphatiques ainsi qu'en terminaisons nerveuses.

Les propriétés de barrière de la conjonctive peuvent être attribuées à sa résistance électrique transépithéliale et à la présence de jonctions serrées entre les cellules épithéliales. D'autres facteurs qui réduisent l'absorption d'un médicament comprennent le mucus produit par les cellules caliciformes, et la présence de vaisseaux lymphatiques et d'un système vasculaire qui favorisent la perte systémique. Cependant, la conjonctive est plus perméable aux molécules hydrophiles que la cornée. D'autres propriétés conjonctivales qui augmentent l'absorption d'un médicament comprennent une plus grande surface (17 fois celle de la cornée chez l'homme) et une plus grande taille de pores [1].

FILM LACRYMAL

Le film lacrymal est constitué par trois couches : la couche superficielle lipidique, sécrétée par les glandes de Meibomius de la marge palpébrale, qui permet de réduire l'évaporation du film lacrymal ; la couche intermédiaire aqueuse, sécrétée par les glandes lacrymales contenant des enzymes et d'autres antibactériens (tels que la lactoferrine), et la couche profonde, riche en mucus, sécrétée par les cellules caliciformes de la conjonctive, qui assure la lubrification et la protection de la surface cornéenne. Des nombreux glycosaminoglycanes, mucopolysaccharides et autres molécules sont également responsables de l'intégrité du film lacrymal [7].

Le film lacrymal est une structure dynamique du fait de son renouvellement [8]. Le renouvellement du film lacrymal est le principal facteur qui limite le temps de résidence d'un médicament administré par voie topique dans le cul-de-sac. Une grande fraction (environ 90 %) du médicament est perdue en raison du drainage lacrymal dans les canaux lacrymonasaux et la circulation systémique. Le volume du film lacrymal est d'environ 7 µl. Le volume d'un collyre peut atteindre 50 µl et celui du cul-de-sac 30 µl [9]. Un tel excès de dose administrée sera perdu par déversement ou par drainage par le canal lacrymonasal. Le renouvellement normal des larmes chez l'homme est de 16 % min^{-1}. L'augmentation du larmoiement due à l'instillation de gouttes entraîne une augmentation du renouvellement jusqu'à 80 % min^{-1}. Par conséquent, la demi-vie d'un médicament n'est que de 4 minutes, même avec un renouvellement normal [9]. Le clignotement augmente également le drainage car la contraction des muscles de la paupière favorise l'écoulement des larmes dans le canal lacrymonasal. D'autres facteurs qui contribuent à réduire la concentration d'un collyre dans le

cul-de-sac comprennent la dilution dans le film lacrymal et la liaison du médicament aux protéines du film lacrymal. Le film lacrymal dilue les collyres instillés par voie topique dans les 15 à 30 premières secondes, entraînant une réduction significative du temps de contact et réduisant la biodisponibilité oculaire (< 5 %).

■ HUMEUR AQUEUSE

L'humeur aqueuse est un liquide optiquement clair et légèrement alcalin formé en continu (environ 2,5 µl/min chez l'homme) à partir du plasma par l'intermédiaire des cellules épithéliales du corps ciliaire. L'humeur aqueuse est sécrétée dans la chambre postérieure et passe à travers la pupille vers la chambre antérieure. Elle est ensuite drainée au niveau de l'angle iridocornéen via le réseau trabéculaire et le canal de Schlemm vers la circulation sanguine veineuse. Environ 5 à 10 % de l'humeur aqueuse est drainée par voie uvéosclérale. Il a été estimé que toute l'humeur aqueuse est remplacée en 100 minutes environ [1].

L'humeur aqueuse contient relativement moins de protéines, d'albumine et de globulines que le plasma. Du glucose, de l'acide lactique, de l'acide ascorbique et de l'immunoglobuline G sont également présents [10]. L'humeur aqueuse participe aux apports nutritionnels et élimine les déchets de la cornée et du cristallin. Elle joue un rôle important dans le maintien de la forme du globe oculaire ainsi que dans la pression intraoculaire.

Le flux de l'humeur aqueuse a une direction opposée à l'entrée d'un médicament appliqué topiquement. Les médicaments qui traversent la barrière épithéliale cornéenne antérieure peuvent être davantage limités par le flux d'humeur aqueuse et être évacués par le réseau trabéculaire dans le canal de Schlemm, occasionnant des niveaux sous-thérapeutiques dans les tissus oculaires [11].

■ IRIS ET CORPS CILIAIRE

La tunique intermédiaire vascularisée de l'œil, l'uvée, est formée par l'iris et le corps ciliaire en avant (un tiers) et la choroïde en arrière (deux tiers).

L'iris sépare les deux chambres du segment antérieur et présente un diaphragme circulaire central, la pupille, qui permet de réguler la quantité de lumière traversant vers la rétine.

Sa face antérieure forme la limite postérieure de la chambre antérieure, qui répond en avant à l'endothélium cornéen. En périphérie, l'iris participe à la formation de l'angle iridocornéen.

Sa face postérieure forme la limite antérieure de la chambre postérieure. Au niveau de la pupille, il est en contact avec le cristallin et en périphérie il forme, avec le corps ciliaire, le sulcus ciliaire. Histologiquement, il est composé du stroma antérieur, riche en mélanocytes, et de l'épithélium pigmenté postérieur. Il possède deux muscles, le muscle sphincter de l'iris (système parasympathique) et le muscle dilatateur (système sympathique). L'iris est richement vascularisé par des artères issues du grand cercle artériel de l'iris, notamment les artères iriennes qui forment le petit cercle artériel de l'iris. Il présente également une riche innervation par les nerfs ciliaires courts et longs, et une innervation autonome.

Le corps ciliaire se situe à l'union des segments antérieur et postérieur de l'œil. En coupe transversale, il s'agit d'un triangle, dont l'apex pointe en arrière vers l'ora serrata et la base donne naissance à l'insertion de l'iris. Le corps ciliaire s'applique par sa face externe à la sclère. Sa face interne regarde vers l'intérieur du globe. Deux parties sont classiquement décrites, la pars plana en arrière et la pars plicata en avant. La pars plana représente une zone lisse, relativement avasculaire, qui s'étend de l'ora serrata à la pars plicata. La pars plicata, richement vascularisée, est composée d'environ 70 plis radiaux, les procès ciliaires, responsables de la sécrétion d'humeur aqueuse et sur lesquels est insérée la zonule, ligament suspenseur du cristallin. Le muscle ciliaire s'insère sur les procès ciliaires et l'éperon scléral. Sa contraction permet l'accommodation par les changements de forme du cristallin transmis par la zonule.

La vascularisation du corps ciliaire dépend du grand cercle artériel de l'iris formé par les artères ciliaires longues postérieures, branches de l'artère ophtalmique, et les artères ciliaires antérieures, branches des artères musculaires qui naissent de l'artère ophtalmique.

■ BARRIÈRE HÉMATO-AQUEUSE

La barrière hémato-aqueuse est située entre les cellules endothéliales des capillaires et les cellules épithéliales de l'iris et du corps ciliaire. Cette barrière formée par des jonctions serrées au niveau cellulaire régule les échanges entre les segments antérieur et postérieur de l'œil. Ainsi, elle empêche l'entrée de certains médicaments dans le segment postérieur. Il a été estimé que les médicaments appliqués de manière topique sont dilués d'un facteur compris entre 250 000 et 1 000 000 dans le vitré, le plus souvent en dessous des seuils thérapeutiques [12].

Les protéines d'efflux sont activement impliquées dans l'efflux des xénobiotiques exogènes et la protection de la cellule. La glycoprotéine de perméabilité (P-gp) et la protéine de multirésistance (MRP) sont deux protéines d'efflux qui jouent un rôle clé dans l'efflux des médicaments au niveau cellulaire.

■ CRISTALLIN

Le cristallin est transparent, avasculaire et non innervé. Il s'agit d'une lentille flexible, biconvexe et convergente qui détermine un tiers du pouvoir réfractif de l'œil. Le cristallin est amarré aux procès ciliaires par la zonule, et se situe en arrière de l'iris et de la pupille. Il est en contact avec l'humeur aqueuse dans sa face antérieure et avec le vitré dans sa face postérieure. La membrane du cristallin (appelée capsule) régule l'échange passif de substrats métaboliques et de déchets par simple diffusion. Le cristallin se compose de quatre parties distinctes : la capsule, l'épithélium, le cortex (masse des cellules fibreuses) et le noyau.

La capsule est une membrane basale solide, transparente et élastique ininterrompue encapsulant l'ensemble du cristallin et fournissant un support structurel. L'épaisseur de la capsule antérieure varie de 25 à 30 µm par rapport à la postérieure qui est de 2 µm [1]. Elle compartimente le cristallin du contact direct avec les tissus oculaires environnants et les liquides aqueux, et constitue une barrière protectrice contre les attaques microbiennes. Elle est également un réservoir de facteurs qui favorisent le développement et la différenciation des cellules du cristallin. Une monocouche épithéliale cylindrique haute est présente sous la capsule antérieure du cristallin. Elle est absente dans la partie postérieure du cristallin. Le cortex du cristallin est composé de fibres récemment formées qui contiennent des organites cellulaires avec un noyau. Avec l'âge, les fibres se déplacent vers le centre du cristallin et perdent leurs organites et leur noyau, ce qui entraîne la transparence du cristallin. Le noyau du cristallin est hautement protégé par son emplacement. Il contient 63 % d'eau et est formé par le dépôt d'anciennes cellules qui se déplacent vers le centre depuis la périphérie [1].

Segment postérieur

SCLÈRE

La sclère est un tissu élastique, avasculaire, présent sous la conjonctive et qui se continue en avant avec la cornée. Dans sa face externe s'insèrent les muscles oculomoteurs et leurs aponévroses, l'épisclère, la capsule de Tenon et la conjonctive. L'épisclère fournit les nutriments nécessaires à la sclère.

Sa face interne est en rapport avec la suprachoroïde, la supraciliaire et le muscle ciliaire qui s'insère sur l'éperon scléral. Dans son bord postérieur se trouvent les orifices pour les éléments vasculonerveux de l'œil, notamment le nerf optique qui sort au travers d'un tissu fibreux densément entrelacé appelé la lamina cribrosa.

La sclère est composée d'un réseau désordonné de fibres de collagène, d'où son opacité. L'épaisseur de la sclère diminue du limbe vers l'équateur. En raison de son épaisseur, la sclère postérieure a une très faible perméabilité aux molécules médicamenteuses [9].

Il s'agit de la plus résistante des tuniques de l'œil. Elle le protège des traumatismes et soutient sa structure. Elle empêche l'entrée de substances exogènes dans les tissus oculaires postérieurs. La perméabilité à travers la sclère dépend principalement de certains paramètres de la molécule pénétrante, tels que le rayon moléculaire, les propriétés physicochimiques et la charge de surface. La perméabilité à travers la sclère diminue progressivement avec l'augmentation de la lipophilie et du rayon moléculaire. Les molécules chargées positivement pénètrent mal la sclère, car elles restent piégées dans les pores de la sclère chargés négativement et la matrice de protéoglycanes [9].

CHOROÏDE

La choroïde se situe entre la sclère à l'extérieur et l'épithélium pigmentaire de la rétine (EPR) à l'intérieur. Il s'agit d'un tissu hautement vascularisé et innervé contenant des mélanocytes. Le système artériel choroïdien se forme principalement à partir des artères ciliaires courtes postérieures, branches de l'artère ophtalmique, qui pénètrent le pôle postérieur autour du nerf optique. Il existe aussi un apport antérieur par les artères récurrentes du grand cercle artériel de l'iris.

La choroïde est constituée de trois parties de l'extérieur vers l'intérieur : la suprachoroïde, la couche vasculaire, ou choroïde proprement dite, et la membrane de Bruch.

La suprachoroïde est constituée de 6 à 10 couches, d'environ 30 µm d'épaisseur. Elle se continue en avant avec l'espace supraciliaire et s'étend en arrière jusqu'au nerf optique. Cette région est très innervée, mais il n'y a pas de système vasculaire. De fines fibres lamellaires, en apposition les unes aux autres, relient la choroïde et la sclère. Cet arrangement détermine la formation de l'espace suprachoroïdien ou périchoroïdien.

La couche vasculaire se compose de trois couches de vaisseaux, entourées de mélanocytes pigmentés et de fibrocytes noyés dans un stroma choroïdien. Ces trois couches de vaisseaux choroïdiens sont : la couche de Haller avec des vaisseaux externes de plus grande taille, la couche intermédiaire de Sattler avec des vaisseaux de taille moyenne, et la choriocapillaire, plus profondément localisée, avec des vaisseaux de petit diamètre. La choriocapillaire est fenêtrée, ce qui améliore les échanges métaboliques, mais contribue également à la perte des molécules.

La membrane de Bruch est la dernière et la plus interne des couches de la choroïde qui se trouve au-dessus de l'épithélium pigmentaire (EP). Il s'agit d'une structure mince, pentalamellaire, élastique, semblable à une membrane acellulaire. La membrane de Bruch s'étend du nerf optique à l'ora serrata. Cette membrane sépare l'EP de la choriocapillaire. Elle est impliquée dans la régulation des échanges de nutriments, de liquides, de déchets métaboliques, d'oxygène et de biomolécules entre la circulation sanguine choroïdienne et la rétine.

La choroïde et l'EP sont pigmentés et riches en mélanine. La mélanine se lie aux radicaux libres et à d'autres molécules par les forces de Van der Waals, ou par simple transfert de charge. La liaison des médicaments à la mélanine est particulièrement importante dans l'administration transsclérale de médicaments. Un médicament non lié est la force motrice de la pénétration du médicament. Le médicament lié agit comme un réservoir qui est libéré progressivement dans les cellules environnantes et, par conséquent, sa libération est prolongée [9].

La circulation sanguine dans la choroïde est relativement élevée par rapport aux autres tissus oculaires et au cerveau. La circulation sanguine choroïdienne permet l'apport de nutriments et la diffusion d'oxygène dans la rétine externe. Le flux sanguin et lymphatique choroïdien est une des principales barrières dynamiques à l'entrée d'un médicament dans l'œil. Les molécules médicamenteuses lipophiles peuvent être activement drainées dans la circulation choroïdienne et systémique, empêchant la pénétration des molécules dans les tissus plus internes [9].

RÉTINE

La rétine représente la tunique interne sensorielle de l'œil. Il s'agit d'un tissu fin et transparent, légèrement rosé. Elle s'étend de l'ora serrata en avant jusqu'au nerf optique au pôle postérieur du globe oculaire. L'ora serrata est la zone où la limite antérieure de la rétine est en continuité avec l'épithélium non pigmenté de la pars plana du corps ciliaire. La face externe de la rétine est en rapport avec la membrane de Bruch et la choroïde, par l'intermédiaire de l'EP. Sa face interne est au contact du corps vitré. Le vitré est solidement attaché à la rétine au niveau de la base du vitré, de la papille, de la macula et au-dessus des vaisseaux sanguins rétiniens.

On peut distinguer plusieurs zones anatomiques : la papille optique ou tête du nerf optique, visible sous la forme d'un disque, la macula et la périphérie rétinienne. La macula représente la zone centrale de la rétine postérieure, de 5,5 mm de diamètre. Son centre est situé à 4 mm en temporal et 0,8 mm en inférieur par rapport au centre de la papille. La fovéa représente une zone centrale de 1,5 mm de diamètre formant une dépression. Son centre (mesurant 0,35 mm) est la fovéola. C'est la zone la plus mince de la rétine, très riche en cônes et pigments maculaires (lutéine et zéaxanthine : pigment xantophylle). Son fond est reconnu comme le point central ou umbo. La fovéa et sa périphérie (une zone d'environ 0,5 mm de diamètre) sont dépourvues de capillaires rétiniens (zone avasculaire centrale).

La rétine est vascularisée par deux systèmes vasculaires différents : le réseau capillaire rétinien et le réseau choroïdien. Le réseau capillaire rétinien assure la vascularisation directe des couches rétiniennes internes. Il dépend de l'artère centrale de la rétine, branche de l'artère ophtalmique (carotide interne). Le réseau choroïdien assure de façon indirecte la vascularisation de la rétine externe, puisque la rétine externe ne comporte pas de réseau capillaire.

L'anatomie microscopique de la rétine distingue l'épithélium pigmentaire de la rétine (EP) de la rétine neurosensorielle. L'adhésion entre ces deux structures est peu solide.

L'EP est une monocouche constituée de 4 à 6 millions de cellules hexagonales et prolongé en avant par l'épithélium pigmentaire du corps ciliaire. L'EPR occupe une situation stra-

tégique, séparant les photorécepteurs (à sa face interne) de la membrane de Bruch et la choroïde (à sa face externe). L'EP est impliqué de façon active dans l'adhésion rétinienne, la formation de la barrière hématorétinienne externe et le renouvellement des articles externes des photorécepteurs, indispensables à la phototransduction. Il sécrète un grand nombre de facteurs de croissance et de cytokines immunomodulatrices [13].

La rétine neurosensorielle est constituée de six types de cellules neuronales – deux types de photorécepteurs (les cônes et les bâtonnets), les cellules horizontales, bipolaires, amacrines et ganglionnaires – ainsi que trois types de cellules gliales – les cellules de Müller, les astrocytes et les cellules microgliales. Classiquement, on distingue de l'extérieur vers l'intérieur du globe oculaire les couches suivantes :

- les segments externes et internes de photorécepteurs ;
- la membrane limitante externe ;
- la couche nucléaire externe, composée des corps cellulaires de photorécepteurs ;
- la couche plexiforme externe, composée des synapses entre les photorécepteurs et les cellules bipolaires ;
- la couche nucléaire interne, composée des noyaux des cellules horizontales, des cellules bipolaires, des cellules amacrines et de cellules gliales de Müller ;
- la couche plexiforme externe, composée de synapses entre les axones de cellules bipolaires et les dendrites de cellules ganglionnaires ;
- la couche de cellules ganglionnaires, contenant les noyaux des cellules ganglionnaires ;
- la couche des fibres nerveuses constituée des axones des cellules ganglionnaires qui forment le nerf optique ;
- la membrane limitante interne.

■ BARRIÈRE HÉMATORÉTINIENNE

- La barrière hématorétinienne est classiquement divisée en interne et externe.
- La barrière hématorétinienne interne est constituée par un complexe neuro-glio-vasculaire formé par les jonctions serrés (zonulae occludens) et adhérentes entre les cellules endothéliales des capillaires rétiniens, les péricytes, les astrocytes, les cellules rétiniennes gliales de Müller et la microglie [14].
- La barrière hématorétinienne externe est principalement formée par des jonctions serrées et des jonctions adhérentes situées entre les cellules de l'EPR, les jonctions serrées de l'endothélium vasculaire choroïdien et la limitante externe. Les principaux groupes de protéines formant les jonctions serrées sont les claudines et les occludines [13].

En dehors de l'existence de structures moléculaires jonctionnelles, les barrières sont aussi maintenues par des mécanismes actifs comme les transports vésiculaires sélectifs et les protéines d'efflux. La barrière hématorétinienne sert à la protection et à l'homéostasie de la rétine et du vitré, et s'oppose à la pénétration des molécules à l'intérieur du globe, nécessitant l'administration systémique de doses élevées pour atteindre des concentrations thérapeutiques dans l'œil ou des injections intravitréennes [15]. Au niveau cellulaire, les protéines d'efflux sont activement impliquées dans la réduction des concentrations intracellulaires de médicaments et agissent comme une barrière majeure.

■ HUMEUR VITRÉE OU VITRÉ

Le vitré remplit la cavité vitréenne. Il est en rapport avec le cristallin, la zonule et la pars plana du corps ciliaire en avant, et avec la membrane limitante interne de la rétine en arrière. Il s'agit d'un gel viscoélastique transparent composé de 99 % d'eau, de fibrilles de collagène, de glucides, d'acide hyaluronique et d'ions. Il constitue en volume 80 % du globe, soit 4 ml. Au fur et à mesure du vieillissement, le vitré perd de sa viscosité et des lacs de liquide apparaissent à l'intérieur [16]. Les ponts entre les fibrilles de collagène se rompent dans certaines parties et les fibrilles s'agrègent dans d'autres [16]. Ce manque d'uniformité peut affecter la distribution d'un médicament. Les mouvements oculaires peuvent également modifier la distribution d'un médicament dans le corps vitré.

1.2. Vascularisation de l'œil

P. Eymard

L'essentiel

➤ La vascularisation du segment antérieur de l'œil est assurée par les artères ciliaires.

➤ La cornée, tissu avasculaire, a ses échanges métaboliques via la vascularisation limbique à sa périphérie, le film lacrymal à sa face antérieure et l'humeur aqueuse à sa face postérieure.

➤ La rétine possède un double système vasculaire : le réseau rétinien qui vascularise la rétine interne et le réseau choroïdien qui assure les apports à la rétine externe.

➤ La circulation rétinienne est autorégulée pour maintenir son débit constant. Une barrière hématorétinienne interne limite et contrôle les échanges entre les capillaires rétiniens et la rétine neurosensorielle.

➤ La circulation choroïdienne est la plus importante du débit sanguin oculaire. Elle assure l'apport de nutriments et d'oxygène à la rétine externe, l'élimination des déchets métaboliques vers la circulation générale et assure un rôle de dissipation de chaleur locale.

➤ La circulation choroïdienne n'a pas d'autorégulation, mais un contrôle neurogénique indirect par les fibres parasympathiques, sympathiques et sensorielles provenant en partie du nerf trijumeau.

Vascularisation du segment antérieur

ANATOMIE DE LA VASCULARISATION DU SEGMENT ANTÉRIEUR

L'artère ophtalmique naît généralement de la face antéromédiale de l'artère carotide interne. Elle se dirige vers l'orifice intracrânien du canal optique, a un trajet intracanalaire, puis pénètre dans le cône orbitaire en traversant la bandelette supéromédiale du tendon de Zinn.

Les artères ciliaires postérieures sont issues le plus souvent de l'artère ophtalmique. Les deux artères ciliaires postérieures longues (latérale et médiale) pénètrent dans le globe oculaire autour du nerf optique, cheminent dans l'espace suprachoroïdien jusqu'au corps ciliaire et participent à la formation du grand cercle artériel de l'iris en s'anastomosant.

Les artères ciliaires antérieures sont issues des branches musculaires. Elles traversent la sclère en avant de l'insertion des muscles droits et participent également à la constitution de ce cercle anastomotique. Des collatérales partent du grand cercle artériel de l'iris : des artères récurrentes pour la partie antérieure de la choroïde, des artères ciliaires pour le corps ciliaire et des artères iriennes qui s'anastomosent entre elles au niveau de la collerette irienne pour former le petit cercle artériel de l'iris [17].

Les artères ciliaires antérieures assurent la vascularisation de la conjonctive bulbaire et du limbe. Elles forment les artères conjonctivales antérieures à 2 mm du limbe, dont les rameaux les plus antérieurs forment un plexus péricornéen. Les veines vont vers le corps ciliaire, puis cheminent dans l'espace suprachoroïdien pour rejoindre les veines vortiqueuses.

FONCTIONS DE LA VASCULARISATION DU SEGMENT ANTÉRIEUR

La cornée est un tissu transparent avasculaire. Elle est irriguée à sa périphérie à partir des vaisseaux sanguins conjonctivaux, épiscléraux et scléraux. Son oxygénation et ses échanges nutritifs proviennent du limbe, du film lacrymal et de l'humeur aqueuse. La vascularisation très riche au niveau limbique assure la nutrition de la périphérie cornéenne.

Vascularisation du segment postérieur

CIRCULATION SANGUINE RÉTINIENNE

ANATOMIE DE LA VASCULARISATION RÉTINIENNE

La rétine a un double système vasculaire : la rétine interne est vascularisée par le réseau vasculaire rétinien et les couches externes de la rétine (en particulier les photorécepteurs) sont vascularisées par le réseau vasculaire choroïdien. L'artère centrale de la rétine (issue de l'artère ophtalmique) se sépare en quatre branches au niveau du nerf optique, chacune vascularisant un quadrant rétinien. Elles se divisent ensuite en artérioles de plus petit calibre. Chez 10 à 20 % des individus, une artère ciliorétinienne, issue de la circulation ciliaire, vascularise un territoire de rétine interne au niveau interpapillomaculaire.

Le réseau capillaire rétinien est organisé en deux complexes :

- le complexe vasculaire superficiel qui comprend le plexus capillaire superficiel (*superficial vascular plexus* [SVP]) et le plexus capillaire radiaire péripapillaire (*radial peripapillary capillary plexus* [RPCP]). Le SVP est situé dans la couche des cellules ganglionnaires. Le RPCP suit les axones des fibres nerveuses rétiniennes. Au niveau maculaire, le SVP forme un anneau entourant la zone avasculaire centrale fovéale. Le complexe vasculaire superficiel est entouré par les astrocytes et les cellules gliales de Müller ;
- le complexe vasculaire profond qui comprend le plexus capillaire intermédiaire (*intermediate vascular plexus* [ICP]) et le plexus vasculaire profond (*deep vascular plexus* [DVP]). L'ICP est situé au-dessus de la nucléaire interne et le plexus capillaire profond (*deep capillary plexus* [DCP]) en dessous. L'organisation des capillaires de l'ICP et du DCP est lobulaire [18]. Le complexe vasculaire profond est entouré uniquement par les cellules gliales de Müller [19].

Les capillaires du DCP convergent vers des veinules collectrices qui remontent à travers les couches rétiniennes pour rejoindre les veines rétiniennes, puis la veine centrale de la rétine. Au niveau de la fovéa, il existe une zone avasculaire centrale, entourée par des terminaisons capillaires formant un cercle irrégulier. Sa taille est variable d'un individu à l'autre ; elle a un diamètre moyen de 362 µm verticalement et 410 µm horizontalement [20] (fig. 1-1).

FONCTIONS DE LA VASCULARISATION RÉTINIENNE

Il existe une barrière hémato-oculaire interne, constituée par les jonctions serrées entre les cellules endothéliales des capillaires rétiniens (non fenêtrés), les péricytes et les pieds des cellules macrogliales rétiniennes (cellules de Müller et astrocytes). Elle contrôle de façon très efficace la pénétration de molécules de la circulation systémique vers la neurorétine [20, 21]. Les capillaires rétiniens sont entourés de péricytes et la rétine a le plus important ratio cellules endothéliales/péricytes de l'organisme (1 cellule endothéliale pour 1 péricyte) [22]. Une barrière hématorétinienne externe est également présente, formée par les cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine (EP). Elle permet une régulation des échanges hydriques, ioniques et métaboliques entre la choriocapillaire et la rétine externe, et participe au privilège immunitaire de l'œil (voir chapitre 1.3).

RÉGULATION DE LA VASCULARISATION RÉTINIENNE

La circulation rétinienne est autorégulée, ce qui permet d'assurer un apport sanguin relativement constant au tissu rétinien malgré des variations de paramètres hémodynamiques. Le diamètre des vaisseaux rétiniens est influencé par la pression artérielle, la pression artérielle en oxygène et en CO_2, la demande métabolique et le flux sanguin. La barrière hématorétinienne est maintenue par des signaux moléculaires provenant des cellules rétiniennes.

Hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) est un facteur de transcription qui a un rôle dans la régulation de l'homéostasie en oxygène de la rétine, dans le développement embryonnaire et en situation post-natale physiologique ou pathologique. Son activité dépend du niveau de sa sous-unité alpha intracellulaire. En situation d'hypoxie, HIF-1 active la transcription de gènes de facteurs de croissance angiogéniques, de facteurs de survie angiogéniques,

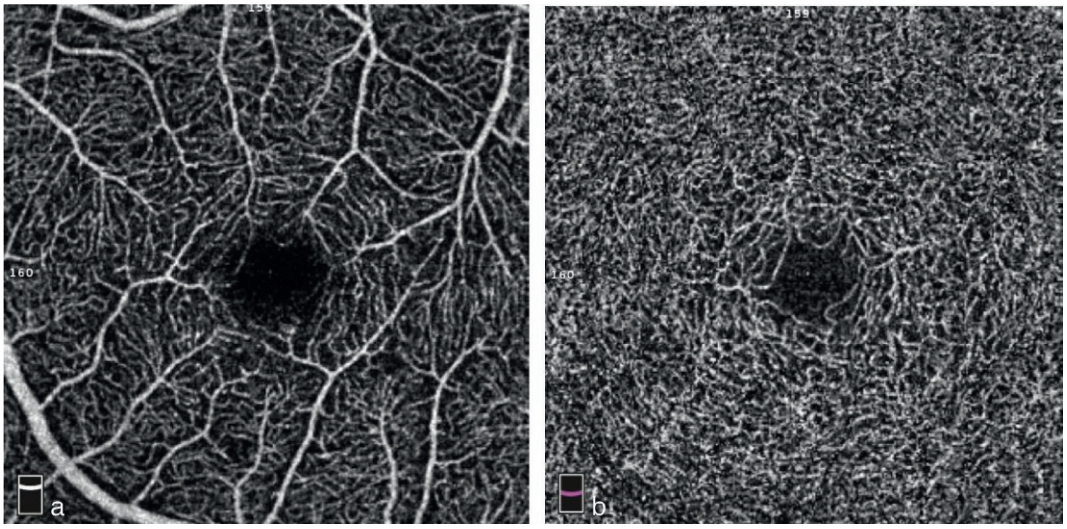


Fig. 1-1 ***OCT-angiographie (Optovue®, EBC Europe) de la macula sur 3 mm × 3 mm montrant le complexe vasculaire superficiel* (a) *et le complexe vasculaire profond* (b).**
Il existe une zone avasculaire centrale (ZAC) au niveau de la fovéa, dépourvue de réseau capillaire rétinien, entourée par une couronne anastomotique de capillaires.

d'enzymes, etc. Un des gènes activés par HIF-1α est le VEGF-A (*vascular endothelial growth factor A*), qui participe à la régulation de l'angiogenèse et de la perméabilité vasculaire [22].

CIRCULATION SANGUINE CHOROÏDIENNE

ANATOMIE DE LA VASCULARISATION CHOROÏDIENNE

La choroïde est un tissu richement vascularisé situé entre la rétine et la sclère. Elle s'étend du nerf optique à la pars plana où elle se poursuit antérieurement par le corps ciliaire. Il s'agit de la portion la plus postérieure de l'uvée. En histologie, elle est composée de cinq couches qui sont, de la plus interne à la plus externe, la membrane de Bruch, la choriocapillaire, la couche de Sattler, la couche de Haller et l'espace suprachoroïdien. Elle comporte trois couches vasculaires : la choriocapillaire, la couche de Sattler et la couche de Haller [23]. Les trois couches sont discernables uniquement au pôle postérieur.

Le débit sanguin choroïdien est l'un des plus élevés de l'organisme par gramme de tissu ; il est estimé à 800 ml/min et représente 85 % du débit sanguin oculaire. Rapporté au poids, il est supérieur à celui mesuré dans la substance grise cérébrale, le cœur ou le rein. La circulation choroïdienne a également un faible taux d'extraction de l'oxygène ; la teneur en oxygène du sang veineux choroïdien est très élevée, environ 95 % de la teneur en oxygène du sang artériel choroïdien.

La vascularisation choroïdienne est organisée en lobules fonctionnels, dont la forme et la taille dépendent de leur localisation. La vascularisation choroïdienne provient des artères ciliaires postérieures, qui sont issues de l'artère ophtalmique. Les artères ciliaires postérieures longues pénètrent dans l'œil dans un cercle autour du nerf optique, et les artères ciliaires postérieures courtes vascularisent chacune un territoire s'étendant du pôle postérieur à la périphérie de forme triangulaire à base périphérique. Le drainage des veines choroïdiennes se fait vers les golfes des veines vortiqueuses. Les veines vortiqueuses mesurent environ 0,5 mm de diamètre et sont visibles à leur sortie trans-sclérale du globe oculaire, 2 à 3 mm postérieurement à l'équateur (fig. 1-2). Le nombre de veines vortiqueuses pour un œil est variable, allant de trois à dix. La majorité des individus ont entre 4 et 5 vortiqueuses [24]. Les veines vortiqueuses supérieures se drainent dans la veine ophtalmique supérieure et les veines vortiqueuses inférieures dans la veine ophtalmique inférieure.

La choriocapillaire est une monocouche de capillaires formés de cellules endothéliales à jonctions serrées, mais pourvues de larges fenestrations (60–90 nm) diaphragmées, située sous la membrane de Bruch, qui mesure 15 à 30 µm d'épaisseur en rétrofovéolaire. Les capillaires choroïdiens ont un diamètre 3 à 4 fois plus important que les capillaires rétiniens. Le passage de protéines de la choriocapillaire dans le stroma est hautement régulé, car responsable du maintien d'un gradient oncotique qui contribue à l'homéostasie des transports de liquides entre la rétine et la choroïde. La choriocapillaire est organisée en unités lobulaires fonctionnelles hexagonales irriguées par des artérioles indépendantes, sans anastomoses évidentes. Elles ont une taille comprise entre 200 µm et 1 mm. Les lobules les plus grands sont localisés en rétine périphérique et les plus petits au niveau du pôle postérieur. La consommation d'oxygène est plus élevée au niveau de la macula qu'au niveau du reste de la rétine, du fait de l'activité cellulaire. Dans la choriocapillaire, les espaces intercapillaires augmentent en taille avec l'âge et certaines pathologies (hypertension artérielle, myopie forte, dégénérescence maculaire liée à l'âge) [25]. Au niveau de la région maculaire, les espaces intercapillaires sont plus petits et le flux de la choriocapillaire est plus élevé (probablement en lien avec la densité plus élevée de photorécepteurs).

Au niveau du stroma choroïdien, la couche de Sattler est composée de vaisseaux de petit et moyen calibres, et la couche de Haller, plus externe, comporte des artères et des veines de plus gros calibre. Le tissu extravasculaire comporte des fibres de collagène, des fibres élastiques, des fibroblastes, des cellules musculaires lisses et des mélanocytes. Il existe également de nombreuses cellules immunitaires : macrophages, mastocytes, cellules dendritiques et cellules microgliales.

FONCTIONS DE LA VASCULARISATION CHOROÏDIENNE

Le réseau vasculaire choroïdien apporte des nutriments et de l'oxygène aux cellules de la rétine externe, notamment aux photorécepteurs et à l'épithélium pigmentaire [25]. La choroïde

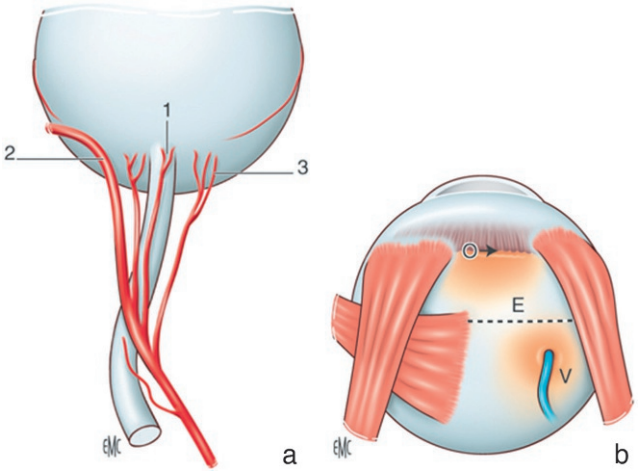


Fig. 1-2 ***Représentation schématique des vaisseaux de la choroïde (a) et des veines vortiqueuses (b).***
1. Artères ciliaires postérieures supérieures. 2. Artères ciliaires postérieures temporales. 3. Artères ciliaires postérieures nasales. O : ora serrata ; E : équateur ; V : veines vortiqueuses.
Source : Behar-Cohen F., Kowalczuk L., Keller N., et al. Anatomie de la rétine. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Ophtalmologie, 21-003-C-40, 2009.

apporte la totalité des nutriments et de l'oxygène au niveau de la région fovéolaire, qui ne dépend pas du réseau vasculaire rétinien. Elle permet l'élimination des déchets métaboliques de la rétine externe. Elle contribue également à l'apport sanguin de la portion du nerf optique en avant de la lame criblée. La circulation choroïdienne possède un rôle de régulation thermique local, en permettant une dissipation de la chaleur avec le flux sanguin. Entre un quart et un tiers des photons transmis à la rétine sont ensuite absorbés par l'épithélium pigmentaire et par la choroïde, ce qui produit de la chaleur. Elle permet une dissipation de chaleur grâce à son flux sanguin au débit élevé. Elle a également un rôle dans la modulation de la pression intraoculaire via la voie uvéosclérale. Enfin, la choroïde absorbe les photons transmis par la sclère et la rétine afin d'éviter leur réflexion postérieure.

RÉGULATION DE LA VASCULARISATION CHOROÏDIENNE

La circulation choroïdienne possède un contrôle neurogénique indirect. Une stimulation sympathique entraîne une diminution du flux choroïdien, lié à la libération de noradrénaline et de neuropeptide Y. Une stimulation parasympathique entraîne une dilatation vasculaire choroïdienne et une augmentation du flux vasculaire choroïdien. Le tonus vasculaire choroïdien est médié par l'acétylcholine, le *vasoactive intestinal polypeptide* (VIP) et la libération de monoxyde d'azote (NO) par les terminaisons nerveuses parasympathiques [26, 27]. Il existe également des mécanismes myogéniques qui contribuent à compenser les variations de la pression sanguine systémique sur la choroïde avec un changement de la contraction des muscles lisses de la paroi artérielle. La réponse adaptative choroïdienne à des variations de température semble médiée par les fibres sensorielles du trijumeau. La substance P et le *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) sont contenus dans les fibres sensorielles provenant du trijumeau [27]. Les mécanismes de régulation vasculaire de la choroïde restent imparfaitement connus.

1.3. Barrières oculaires

F. Behar-Cohen

L'essentiel

➤ Les barrières oculaires sont constituées de différents éléments qui agissent de façon coordonnée :
- des jonctions spécialisées entre les cellules de différents tissus, qui ont des spécificités leur conférant une grande étanchéité. La formation et le maintien de ces structures dépendent de signaux moléculaires solubles et de signaux physiques reçus par d'autres cellules ;
- des transporteurs spécifiques qui contrôlent le passage de l'eau, des ions et des macromolécules ;
- la structure des tissus qui constituent des obstacles sélectifs et des pores de passage pour les molécules ;
- des pompes d'efflux qui rejettent et éliminent des toxines, des métabolites ou des médicaments.

Les barrières limitent la biodisponibilité oculaire des médicaments, mais permettent aussi un traitement purement local, en limitant les éventuels effets indésirables systémiques.

➤ Barrières situées dans le segment antérieur :
- ce sont les paupières et le film lacrymal, les jonctions serrées de l'épithélium cornéen et conjonctival, des vaisseaux de l'iris et de l'épithélium ciliaire non pigmenté ;
- les obstacles à la pénétration de principes actifs résultent également de la structure de la cornée et de la sclère antérieure ainsi que des pompes d'efflux ;

➤ Barrières situées dans le segment postérieur :
- ce sont les jonctions serrées de l'épithélium pigmentaire, des capillaires de la choroïde et de la rétine, les membranes limitantes interne et externe ;
- les obstacles à la pénétration de principes actifs résultent également de la structure de la membrane de Bruch, des membranes limitantes interne et externe, de la sclère et des couches rétiniennes, des pompes d'efflux et des mouvements de convection dans le vitré.

Concepts généraux

L'œil est un organe isolé du reste de l'organisme et de l'environnement extérieur grâce à des barrières.

Ces barrières résultent d'éléments structuraux, dynamiques et fonctionnels qui protègent l'œil de l'extérieur et de la circulation générale. Elles se forment au cours du développement embryonnaire, et leurs intégrité et fonctionnalité peuvent évoluer en fonction de pathologies, mais aussi du vieillissement. Les barrières sont essentielles pour protéger les structures visuelles d'agressions mécaniques, chimiques, métaboliques et des agents pathogènes. Elles sont indissociables de l'activité des transporteurs actifs et contrôlés qui préservent la transparence des tissus et des milieux oculaires, et maintiennent la composition des compartiments oculaires et parfois même de micro-environnements intratissulaires.

L'un des rôles majeurs des barrières consiste à préserver le privilège immunologique de différents compartiments oculaires comme la cornée, l'humeur aqueuse ou l'espace sous-rétinien.

Si les barrières garantissent l'intégrité et les fonctions des tissus oculaires, elles sont un obstacle à la pénétration des principes actifs et représentent donc une cible d'intervention pour le développement de formulations ou de dispositifs visant à augmenter la biodisponibilité des médicaments dans l'œil. Mais les barrières limitent aussi significativement le passage systémique de molécules administrées dans le globe oculaire, permettant une véritable administration locale, largement utilisée pour le traitement des maladies de la rétine, par exemple.

Connaître et comprendre le fonctionnement des barrières oculaires est un prérequis à la prescription de médicaments sous une forme galénique adaptée au site ciblé et un prérequis au développement de médicaments bénéficiant d'une biodisponibilité oculaire optimisée.

Dans ce sous-chapitre, nous exposons les connaissances actuelles sur les barrières oculaires en insistant plus particulièrement sur les aspects liés à l'administration des médicaments, plus que sur les aspects immunitaires, qui peuvent être consultés dans d'excellentes revues récentes [28].

La description se fera de l'extérieur vers l'intérieur en séparant le segment antérieur du segment postérieur puisque les formes galéniques utilisées dépendent du segment ciblé.

Constituants moléculaires des barrières tissulaires

Les barrières tissulaires résultent non seulement de jonctions entre les cellules qui les composent et qui représentent un élément structurel majeur, mais également de la superposition ou de l'assemblage de structures de natures physicochimiques spécifiques qui forment des obstacles à la pénétration de certains composés (membranes cellulaires lipidiques, filtres moléculaires formés par des fibrilles de collagène, répulsion électrostatique, etc.). Les films moléculaires formés de glycosaminoglycanes qu'on appelle les glycocalyx, ainsi que le film lacrymal contribuent aux barrières tissulaires. Enfin, les protéines d'efflux jouent un rôle essentiel dans la fonction des barrières tissulaires. Les systèmes immunitaires innés et adaptatifs et le système nerveux autonome, notamment par ses efférences sensitives et mécaniques, régulent également les propriétés et la fonction des barrières tissulaires (fig. 1-3).

Il faut se représenter la barrière tissulaire comme un système dynamique, en mouvement permanent, qui reçoit des signaux du micro-environnement et dépense de l'énergie pour maintenir son intégrité. Nous résumons ici brièvement les constituants des jonctions cellulaires et les protéines d'efflux. Pour plus de détails, le lecteur peut se référer à des revues spécialisées.

PROTÉINES DE JONCTION

PROTÉINES TRANSMEMBRANAIRES

Famille des claudines

Ce sont des protéines transmembranaires tétraspaniques qui jouent un rôle crucial dans le contrôle du transport paracellulaire en formant des barrières et des pores sélectifs pour les ions. En interagissant avec un domaine PDZ de ZO-1, les claudines (de 1 à 27) se connectent au cytosquelette d'actine.

Dans la rétine, les cellules endothéliales vasculaires expriment les claudines 1, 2 et 5, mais les claudines 3, 4 et 23 sont exprimées dans la couche des cellules ganglionnaires de la rétine, les claudines 4 et 12 dans la couche plexiforme externe et la claudine 23 a été trouvée dans la couche nucléaire interne. Leur rôle n'est pas encore élucidé.

Protéines à domaine MARVEL

Les protéines à domaine MARVEL (*MAL and related proteins for vesicle trafficking and membrane link*) associées aux jonctions serrées regroupent l'occludine, la tricelluline et la protéine MARVELD3.

Ces protéines contiennent toutes un domaine MARVEL avec quatre domaines transmembranaires conservés. L'occludine (ou MARVELD1) est une protéine d'environ 60 kDa, dont l'extrémité cytoplasmique N-terminale interagit avec des partenaires qui régulent sa dégradation et son endocytose, et l'extrémité C-terminale se lie aux protéines d'échafaudage ZO-1, ZO-2 et ZO-3. Les recherches actuelles plaident davantage en faveur d'un rôle régulateur de l'occludine sur la barrière et les transports vésiculaires que d'un rôle dans la structure des jonctions serrées. L'adressage de l'occludine à la membrane et ses fonctions sont fortement dépendants de systèmes de phosphorylation par des kinases spécifiques.

Superfamille des immunoglobulines (Ig)

Cette superfamille comprend la famille des JAM (*jonction-associated molecules*), les ESAM (*endothelial selective adhesion molecule*) et les CAR (*coxsackievirus-adenovirus receptor*).

Les JAM contiennent au moins un domaine IgG à leur extrémité N-terminale extracellulaire et leur extrémité cytoplasmique interagit avec ZO-1 et le cytosquelette. Les JAM ne forment pas de brins de jonction serrée, mais facilitent plutôt l'assemblage jonctionnel. Colocalisé avec PAR-3 aux jonctions intercellulaires de l'épithélium pigmentaire, JAM-A favorise la localisation de ZO-1 et de l'occludine aux contacts cellule-cellule, conduisant à la formation des barrières. Les JAM contribuent à la migration cellulaire, l'infiltration des cellules immunitaires et l'angiogenèse.

PROTÉINES CYTOPLASMIQUES

Les protéines au domaine PDZ (ZO-1, -2, -3, MAGI-1, -2, -3, MUPP-1, PAR-3, PAR-6, PALS-1, PATJ, mDlg, Scrib, afadin) sont des protéines d'échafaudage qui relient les protéines

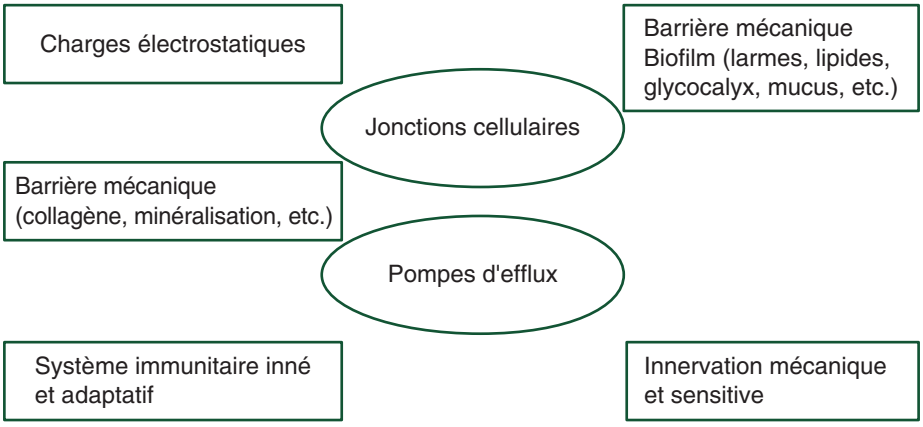


Fig. 1-3 ***Éléments anatomiques et fonctionnels constituant les barrières tissulaires.***

transmembranaires au cytosquelette et jouent un rôle important dans l'organisation des jonctions serrées. En l'absence de toutes les isoformes de ZO (zonula occludens), la formation des jonctions serrées est altérée et les claudines ne se polymérisent pas.

AUTRES PROTÉINES

On retrouve aussi les protéines suivantes : cinguline, symplekine, *heterotrimeric G protein*, Rab3b, Rab13, ZONAB, huASH1, GEF-H1, aPKC, PP2A, PTEN, Pilt, CRB3, LYRIC, CASK/LIN-2, merline, angiomotine/JEAP, TAZ/YAP, etc.

■ JONCTIONS SERRÉES (OU ZONULA OCCLUDENS)

Dans les coupes ultrafines de cellules, les jonctions serrées apparaissent comme des points de contact d'apposition étroite, ou *kissing points*, où les deux bicouches lipidiques sont indiscernables, situées spécifiquement du côté apical de la membrane polarisée. Dans les barrières endothéliales, plusieurs points de contact sont localisés le long de l'espace paracellulaire (fig. 1-4).

Les jonctions serrées remplissent deux fonctions principales : une fonction de porte, qui limite le passage des molécules dans l'espace paracellulaire, et une fonction de barrière, qui confère la polarité cellulaire en empêchant le mouvement des lipides et des protéines entre la membrane plasmique apicale et basolatérale. Cependant, d'autres rôles des jonctions serrées dans plusieurs processus de signalisation cellulaire, tels que la prolifération cellulaire, l'expression génétique et la différenciation, ont été décrits.

Au niveau moléculaire, les jonctions serrées sont constituées de plus de 40 types de protéines, classées en protéines transmembranaires (l'occludine, les claudines, les JAM, etc.) et en protéines d'échafaudage cytoplasmique (ZO, PAR, etc.) connectées au cytosquelette d'actine (voir fig. 1-4c). La localisation correcte des différentes protéines, en particulier leur adressage à la membrane, dépend de leur état de phosphorylation.

■ JONCTIONS ADHÉRENTES (OU D'ANCRAGE OU ZONULA ADHERENS)

Au microscope électronique, ces jonctions apparaissent comme des épaississements au niveau de la membrane plasmique. Un plus fort grossissement permet de visualiser des ponts entre les membranes.

Ces ponts sont constitués de molécules transmembranaires, les cadhérines, au niveau de la tête desquelles il existe un système de reconnaissance homophile (voir fig. 1-4a, b).

Les jonctions adhérentes jouent un rôle essentiel dans l'adhésion cellule-cellule, la polarité cellulaire, l'inhibition du contact et la régulation du transport paracellulaire. Les jonctions adhérentes de la barrière hématorétinienne (BHR) interne comprennent la cadhérine (VE), une protéine d'adhésion cellulaire transmembranaire Ca^{2+}-dépendante avec une queue cytoplasmique conservée qui se lie à la β-caténine.

■ DESMOSOMES (OU LIAISON D'ANCRAGE)

Les desmosomes sont des structures en forme de disque d'environ 0,1 à 0,5 µm de diamètre et 0,1 µm d'épaisseur. Ils assurent les liaisons intercellulaires par des molécules transmembranaires de la superfamille des cadhérines. Ces molécules sont en relation avec la plaque desmosomale qui contient en particulier de la plakoglobine et des desmoplakines.

■ JONCTIONS COMMUNICANTES (OU *GAP JUNCTIONS*)

La jonction communicante est un assemblage de quelques dizaines à quelques milliers de canaux (connexons) qui traversent les deux membranes cellulaires, en formant des plaques jonctionnelles. Chaque connexon est un hexamère de six protéines transmembranaires (de type connexines) qui forment un canal hydrophile de 2 nm de diamètre, laissant passer les molécules solubles de taille inférieure à ce diamètre (ce qui correspond à peu près à des molécules de poids moléculaire relatif inférieur à 1200 Da), comme les ions, les acides aminés et certains métabolites. Dans le cristallin, l'aquaporine 0 forme un ensemble très dense de canaux par lesquels les échanges peuvent se faire entre l'humeur aqueuse et le cristallin au travers des cellules épithéliales (voir fig. 1-4b).

■ PASSAGE SÉLECTIF DES BARRIÈRES EN CONDITIONS PHYSIOLOGIQUES

Le transport paracellulaire et transcellulaire à travers les barrières fait intervenir six mécanismes finement régulés [29] (fig. 1-5) :

- diffusion paracellulaire passive : c'est le seul transport qui ne nécessite pas de consommation d'énergie, car c'est la jonction

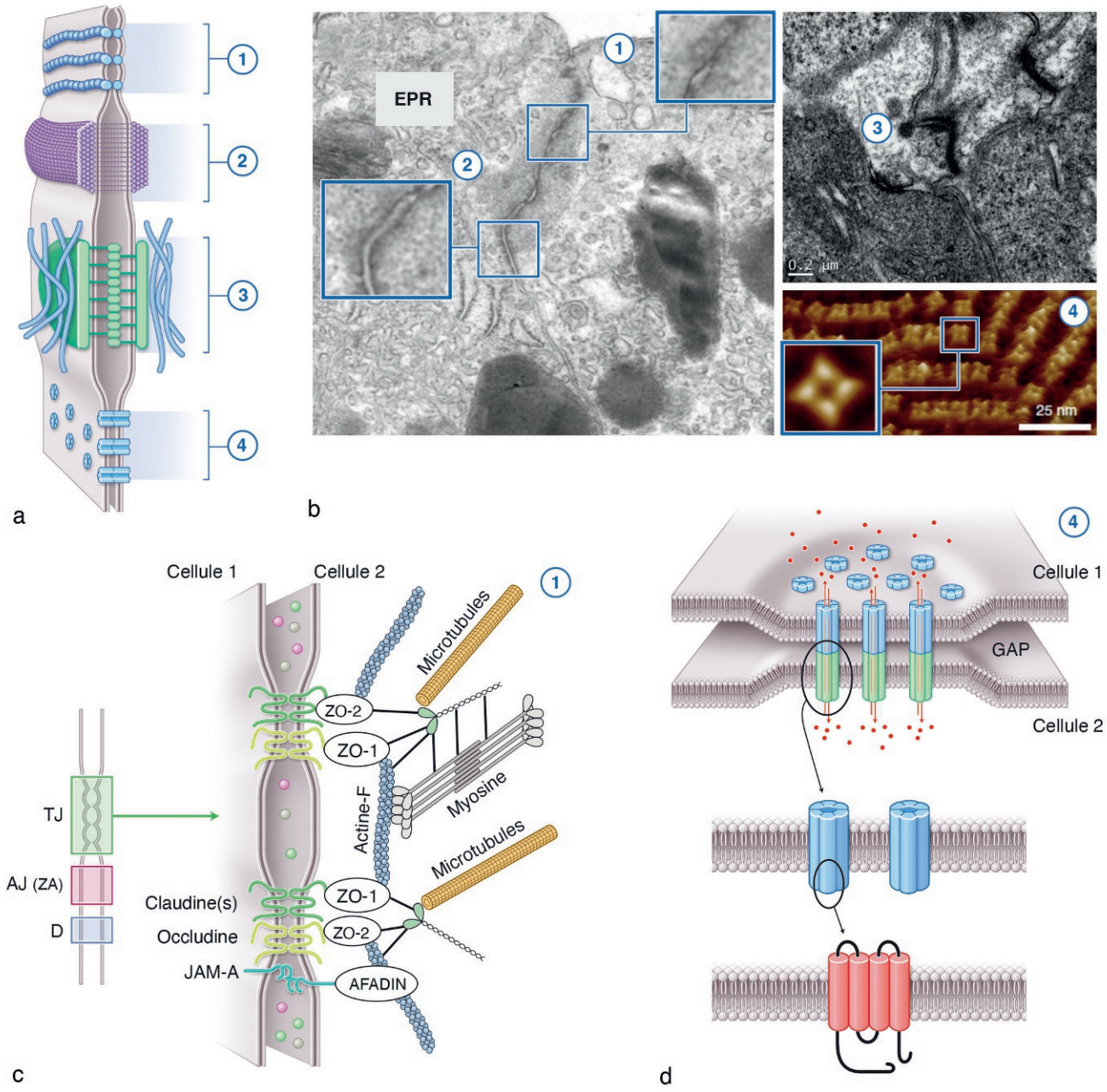


Fig. 1-4 ***Les jonctions intercellulaires.***
a. Représentation schématique des différentes formes de jonctions intercellulaire. 1. Zonula occludens. 2. Zonula adherens. 3. Macula adherens (desmosome). 4. *Gap junctions* (connexons). **b.** Image de microscopie électronique à transmission de deux cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine montrant une jonction serrée en 1 et une jonction adhérente en 2. Image en microscopie électronique de *gap jonctions* entre deux cellules gliales de Müller (3). Image en microscopie à force atomique des connexons formés avec de l'aquaporine zéro dans un cristallin humain. **c.** Représentation schématique des constituants moléculaires des jonctions serrées (1). **d.** Représentation schématique des constituants moléculaires des connexons (4).
Source : Cyrille Martinet.

serrée qui limite le passage à des gaz comme le dioxyde de carbone ou l'oxygène et à des molécules lipophiles de moins de 400 D. L'eau ne franchit pas ces jonctions ;
• diffusion cellulaire facilitée : des transporteurs membranaires permettent le passage de substances en solution suivant un gradient de concentration. Le transport du glucose par le transporteur de glucose 1 (GLUT1) en est un exemple ;
• transport actif : les transporteurs membranaires consomment de l'adénosine triphosphate (ATP) pour déplacer des substances dissoutes contre un gradient de concentration ou pour établir des gradients électrochimiques qui entraînent un transport vectoriel (par exemple Na^+/K^+-ATPase) ;
• transcytose : les membranes cellulaires s'invaginent au niveau de radeaux lipidiques pour former des vésicules qui, par fusion, peuvent former de véritables canaux transitoires. La fusion avec la membrane opposée libère le contenu vésiculaire de l'autre côté de la cellule. Les invaginations peuvent être médiées par des récepteurs spécifiques uni- ou multiligands. L'albumine traverse les cellules endothéliales et épithéliales pigmentaires par un mécanisme de transport vésiculaire. La protéine GP60 permet à l'albumine de se lier à la membrane qui s'invagine et forme des vésicules (ou *caveolae*) médiées par la cavéoline-1 (voir fig. 1-5b) ;

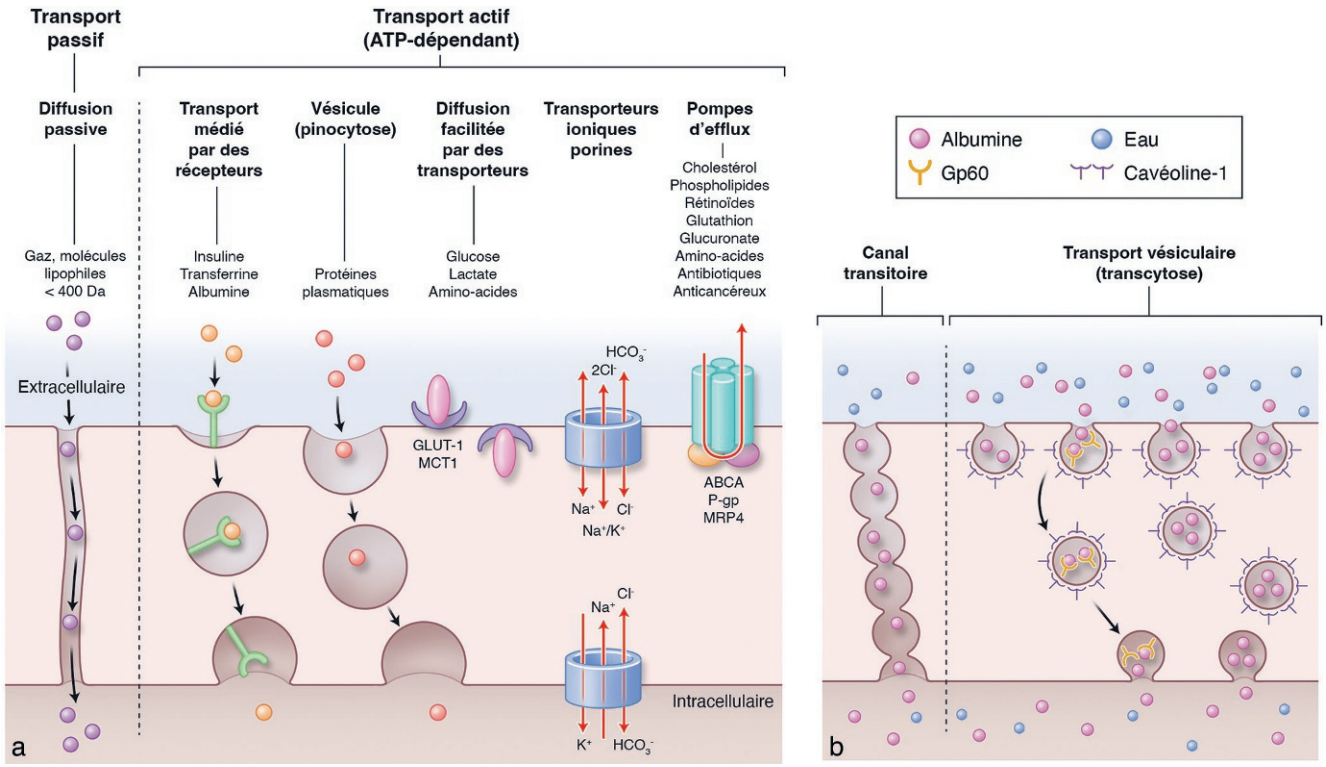


Fig. 1-5 **a, b.** ***Passage sélectif des barrières en conditions physiologiques.***
Source : Cyrille Martinet.

• modification de solutés : pendant leur transport, les molécules peuvent être dégradées ou transformées. Par exemple, dans l'épithélium pigmentaire, le rétinol pénètre par sa face basale par endocytose médiée par des récepteurs et est libéré dans des microsomes, où le rétinol est transformé en cis-rétinal. C'est alors le cis-rétinal qui traverse la monocouche apicale et est endocyté par les photorécepteurs et lié à l'opsine. Le CO_2 est un autre exemple ; il est converti en HCO_3^- lorsqu'il est transporté du côté apical vers le côté basal de la monocouche cellulaire ;

• protéines d'efflux : l'efflux est un mécanisme par lequel les cellules rejettent vers l'extérieur des composés intracellulaires ou des composés qui auraient pénétré par diffusion passive. C'est un transport actif, énergie-dépendant, assuré par des pompes d'efflux qui éliminent ainsi des toxines, des médicaments, des substances chimiques, et qui régule le passage de molécules lipophiles comme les corticoïdes, le cholestérol, les phospholipides ou des rétinoïdes. Les mécanismes d'efflux contribuent à l'émergence de résistances à différents traitements pharmacologiques, comme la résistance aux antibiotiques ou aux chimiothérapies anticancéreuses.

La glycoprotéine P, principale pompe d'efflux chez l'homme, est membre de la famille des transporteurs ABC, elle-même subdivisée en sept sous-familles de protéines codées par 49 gènes impliqués par une grande diversité de substrats, endogènes et exogènes. Ces mécanismes sont en général unidirectionnels, du cytoplasme vers le milieu extracellulaire. Certains d'entre eux ont des fonctions physiologiques essentielles, telles que l'excrétion de toxines par le foie, les reins ou le tractus gastro-intestinal, ou la limitation de la pénétration de molécules toxiques dans des organes vitaux comme le cerveau ou l'œil. À ce titre, les pompes d'efflux sont une partie intégrante des barrières oculaires.

Description des barrières oculaires

BARRIÈRES DANS LE SEGMENT ANTÉRIEUR

PAUPIÈRES ET FILM LACRYMAL

Les paupières constituent une barrière mécanique à la pénétration d'agents bactériens, de corps étrangers et de toute agression extérieure. Le clignement réflexe, activé entre autres par l'innervation sensitive de la cornée, est un facteur majeur de l'élimination des gouttes instillées, puisqu'on estime que 10 à 20 % du volume instillé est éliminé par le clignement. Celui-ci est majoré par l'utilisation de formulations dont le pH est acide ou basique, facteur de mauvaise tolérance immédiate. Le film lacrymal représente une barrière par ses propriétés physicochimiques ainsi que par les enzymes et protéines antibactériennes et anti-inflammatoires qu'il contient. Le film lacrymal est formé de trois couches : la couche superficielle, lipidique, est sécrétée par les glandes de Meibomius ; la couche intermédiaire, aqueuse, est sécrétée par les glandes lacrymales ; et la couche profonde, mucinique, est sécrétée par les glandes muqueuses et les cellules glandulaires de la conjonctive. La couche superficielle limite l'évaporation naturelle des larmes (couche aqueuse) et maintient ainsi l'osmolarité des larmes dans la normale (290–340 mOsm/kg) [30].

La couche intermédiaire, aqueuse, permet l'humidification de l'œil, le transport d'oxygène, de dioxyde de carbone, et contient les substances solubles qui assurent la défense anti-infectieuse et antioxydante (lysozyme, lactoferrine, défensines, IgG, A, etc.), ainsi que des facteurs de croissance (*epidermal growth factor* [EGF], *nerve growth factor* [NGF], etc.) indispensables au maintien de l'intégrité de la barrière épithéliale.

La lactoferrine, en quantité importante dans les larmes [31], est reconnue comme un agent fortement protecteur du SARS-CoV-2, agent de la Covid-19 [32], pouvant expliquer en partie la faible pénétration du virus par voie oculaire.

La couche profonde, mucinique, forme un film légèrement visqueux, qui participe aussi à la barrière contre les agents pathogènes en limitant leur adhésion et en favorisant leur élimination. Les cellules épithéliales de la cornée et de la conjonctive produisent des mucines associées à la membrane (MAM), notamment MUC1, MUC4, MUC16, qui sont les principaux constituants du glycocalyx, et les cellules gobelets produisent de la mucine gélifiante (essentiellement MUC5AC). Ce biofilm, essentiel à la défense anti-infectieuse, contribue à éliminer les agents pathogènes et les corps étrangers.

Le volume normal du film lacrymal, de 8 à 10 µl, contient non seulement des substances anti- infectieuses et antioxydantes, mais aussi des enzymes capables de métaboliser des médicaments (promédicaments) et/ou de les inactiver [30].

CONJONCTIVE

Les cellules conjonctivales sont liées par des jonctions serrées limitant les mouvements paracellulaires des grosses molécules et des agents pathogènes [33]. Les jonctions serrées sont formées par des claudines (1, -2, -4, -7, -9 10 et -14), l'occludine, la JAM-A et la tricelluline. Elles sont liées au cytosquelette par ZO-1, ZO-2 et ZO-3. La résistance de l'épithélium conjonctival est cependant faible (d'environ 1500 $\Omega.cm^2$). Il est admis que le poids moléculaire limite pour la pénétration conjonctivale se situe entre 20 et 40 kDa [34]. Cependant, la pénétration intraoculaire des molécules à travers la conjonctive est limitée par la dégradation enzymatique et par le drainage vasculaire rapide. Après une injection sous-conjonctivale, l'albumine migre vers les ganglions lymphatiques cervicaux en moins de 6 minutes, et des molécules de petit poids moléculaire qui auraient franchi la barrière conjonctivale sont, pour la plupart, éliminées encore plus rapidement par le drainage vasculaire et lymphatique, n'atteignant ni la sclère postérieure, ni la rétine [35]. Ainsi, 40 à 80 % des molécules diffusent par voie systémique [36]. Le vieillissement, l'hyperosmolarité (en particulier liée à l'hyperglycémie), la réduction du mucus ou l'instabilité du biofilm influent sur la pénétration des médicaments à travers la barrière conjonctivale.

CORNÉE

La barrière épithéliale constitue 90 % de la résistance à la pénétration cornéenne des molécules de poids moléculaire inférieur à 500 D. Constituée de jonctions serrées faites d'occludine et de claudines (-2, -3, -4, -7, -9 et -14) au pôle apical des cellules superficielles de l'épithélium et de claudine 1 au pôle basolatéral [33], la barrière épithéliale forme une résistance élevée (environ 7 500 $\Omega.cm^2$), comparable à celle de l'intestin.

La structure « sandwich » de la cornée, composée de couches lipidique (épithélium), aqueuse (stroma) et lipidique (endothélium), constitue aussi un obstacle à la pénétration de molécules hydrophiles (du fait de l'épithélium) ou hydrophobes (du fait du stroma). L'exemple type est la fluorescéine qui reste à la surface d'un épithélium sain, mais pénètre le stroma en cas d'érosion cornéenne, ou d'altération de la structure du glycocalyx [37]. Les médicaments lipophiles peuvent pénétrer dans l'épithélium et y être stockés. Ainsi, seuls passent dans l'humeur aqueuse à travers la cornée les principes actifs amphiphiles et les bases ou les acides faibles en solution à un pH physiologique. En dehors de ces deux types de principes actifs qu'il est possible de formuler en solution sans conservateurs, l'absorption par voie transcornéenne requiert l'addition d'excipients qui déstabilisent la barrière cornéenne ou des formulations particulaires [38].

IRIS ET CORPS CILIAIRE (BARRIÈRE HÉMATO-AQUEUSE)

La barrière hémato-aqueuse est constituée de l'épithélium non pigmenté du corps ciliaire et de l'endothélium capillaire, étanche de l'iris (fig. 1-6), car le corps ciliaire est vascularisé par des capillaires fenestrés et perméables alors que les capillaires iridiens contiennent des jonctions serrées dont la perméabilité est plus élevée que celle des capillaires rétiniens internes du fait d'un transport transendothélial intense. Au niveau du corps ciliaire, les cellules de l'épithélium pigmentaire sont en contact avec les capillaires de la choroïde, tandis que la membrane basolatérale de l'épithélium non pigmenté est en contact avec l'humeur aqueuse. Les cellules pigmentées et non pigmentées communiquent par des jonctions de type *gap*. Des jonctions serrées sont présentes dans les cellules épithéliales non pigmentées, mais pas dans les cellules pigmentées. Ainsi, la barrière physique à la pénétration des principes actifs à travers le corps ciliaire est l'épithélium non pigmenté (fig. 1-6).

La concentration en protéines de l'humeur aqueuse est faible. Une fraction d'entre elles provient du plasma. En effet, le passage dans la chambre postérieure des protéines plasmatiques qui ont franchi les capillaires fenêtrés du corps ciliaire est bloqué par l'épithélium non pigmenté du corps ciliaire. Leur passage dans la chambre antérieure est, quant à lui, bloqué par les capillaires de l'iris. Cependant, les protéines plasmatiques qui passent par les capillaires fenêtrés du corps ciliaire peuvent diffuser du stroma du corps ciliaire vers le stroma de l'iris au niveau de la racine de l'iris, puis diffuser dans la chambre antérieure en fonction d'un gradient de concentration. Les petites protéines diffusent assez rapidement dans l'humeur aqueuse, reflétant quantitativement les concentrations plasmatiques. En revanche, les grosses protéines diffusent beaucoup plus lentement dans l'humeur aqueuse, de sorte qu'il n'y a plus de corrélation claire entre les taux de protéines dans le plasma et dans l'humeur aqueuse [39].

La limitation et le contrôle à la pénétration des médicaments du sang vers l'humeur aqueuse ne se réduisent pas aux seules barrières physiques. En effet, l'iris et le corps ciliaire expriment une variété de transporteurs de médicaments et de pompes d'efflux. Les transporteurs de médicaments de la famille SLC (*solute carriers*) comprennent les transporteurs d'anions organiques, les polypeptides de transport d'anions organiques, les transporteurs d'acides biliaires, les transporteurs de cations organiques et les transporteurs de peptides. Ces transporteurs de médicaments dans l'iris et le corps ciliaire réduisent le passage des médicaments du sang vers l'humeur aqueuse, réduisant ainsi la biodisponibilité des médicaments oculaires, et sont également impliqués dans l'élimination active des médicaments de l'humeur aqueuse [40].

SCLÈRE

La sclère est constituée de chaînes de collagène et d'élastine qui créent une matrice de fibres où le diamètre des pores et l'espace intracellulaire peuvent déterminer le mouvement des macromolécules [41]. L'épaisseur moyenne de la sclère humaine est de 0,53 mm au limbe, de 0,39 mm à l'équateur et de 0,9 à 1,0 mm près du nerf optique. Avec une surface totale moyenne de 16,3 cm^2, la sclère offre une porte d'entrée importante pour l'administration de médicaments [42]. Mais si, lors de mesures ex vivo, la sclère est perméable aux macromolécules

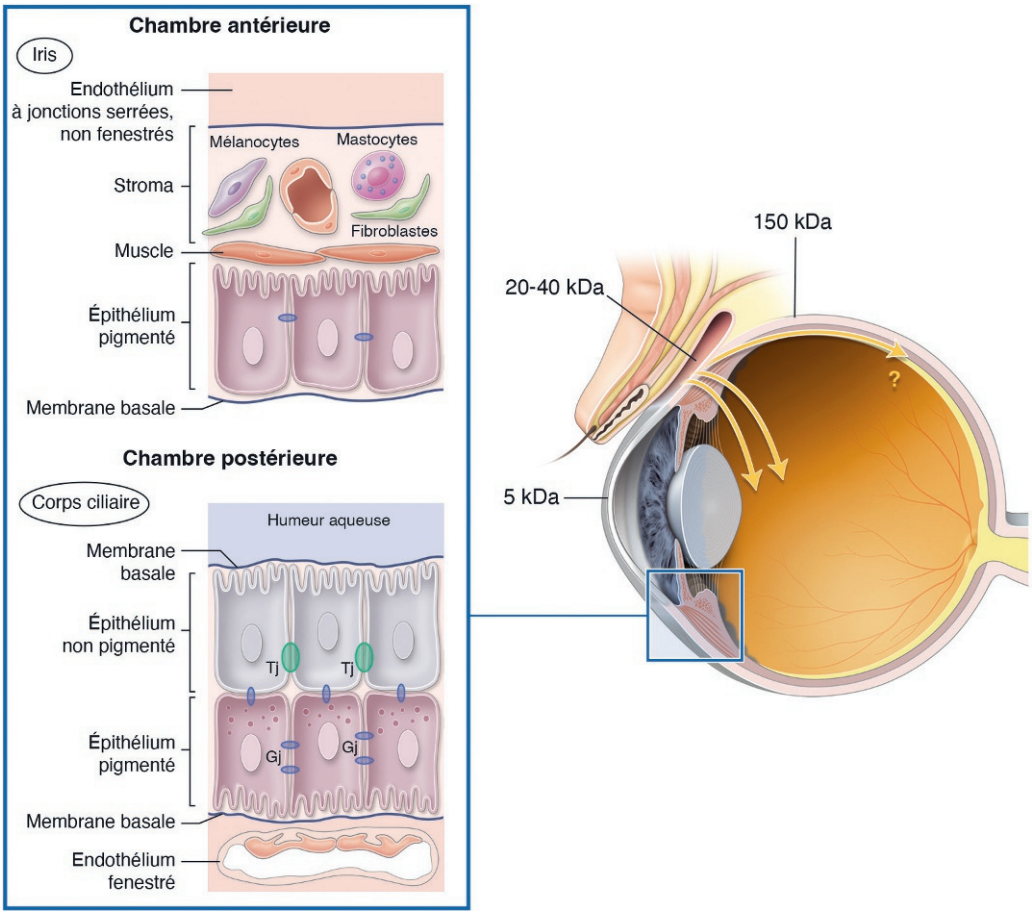


Fig. 1-6 ***Barrière hémato-aqueuse.***
Source : Cyrille Martinet.

de 150 kDa [43], cette propriété diminue de manière exponentielle avec l'augmentation du poids moléculaire des médicaments. Elle est plus importante à l'équateur et dans le quadrant postérieur supérotemporal, permettant le passage de molécules allant jusqu'à 185 kDa et 9,67 nm de diamètre [44, 45]. Le rayon d'Einstein-Stokes (ou rayon moléculaire chargé) semble mieux prédire la perméabilité sclérale que le poids moléculaire, les protéines globulaires étant plus perméables que les dextrans linéaires de même poids moléculaire (fig. 1-7 et voir fig. 1-6). Avec l'âge, l'épaisseur sclérale reste stable, mais la perméabilité de la sclère humaine diminue du fait de la réticulation et de la glycation du collagène, qui réduisent la compliance sclérale, son hydratation [46] et augmentent sa rigidité, en particulier en cas de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) [47]. La réduction de la distance interfibrillaire influe essentiellement sur la perméabilité macromoléculaire.

L'effet sur la perméabilité sclérale de traitements physiques, tels que l'hydratation, la modification de la composition de la matrice, la cryothérapie, le *cross-linking* (réticulation), le laser à diode transscléral et l'amincissement chirurgical, a été évalué. Chez le lapin, la perméabilité aux macromolécules augmente avec une hydratation accrue des tissus ; chez l'homme, l'amincissement chirurgical augmente la perméabilité aux macromolécules. Cependant, ni la cryothérapie, ni l'application transsclérale d'un laser à diode n'ont eu d'effet [48, 49]. Le *cross- linking* réduit la perméabilité sclérale à plus de 200 µm de la zone traitée [50].

Physiologiquement, les protéines de la choroïde suivent une élimination transsclérale très rapide (moins de 1 heure) vers les vaisseaux lymphatiques conjonctivaux [51], ou le long du réseau vasculaire et des nerfs qui traversent la choroïde. Ce mouvement sortant de protéines est très important pour maintenir le gradient oncotique entre le vitré et la choroïde qui est dépourvue de vaisseaux lymphatiques.

BARRIÈRES DANS LE SEGMENT POSTÉRIEUR

CHOROÏDE

La choroïde est formée d'un réseau vasculaire organisé comprenant des artères, des veines et des capillaires (choriocapillaires), des cellules immunitaires telles que les mastocytes et les cellules microgliales, des mélanocytes, des fibroblastes, des cellules musculaires lisses, ainsi que d'un réseau dense de nerfs sympathiques et parasympathiques. Les vaisseaux choroïdiens participent à la barrière hématorétinienne externe, protégeant la rétine à l'égard de substances circulant dans les vaisseaux choroïdiens dans lesquels le débit est parmi les plus élevés de tous les organes.

Les vaisseaux de la choriocapillaire humaine sont constitués de cellules endothéliales à jonctions serrées, mais pourvues de larges fenestrations diaphragmées. Il existe également de telles fenestrations dans le rein, par exemple, mais elles ne sont diaphragmées qu'au cours du développement et non chez l'adulte. Contrairement aux endothéliums fenêtrés qui tapissent d'autres lits vasculaires, ces diaphragmes restreignent considérablement le passage de molécules de haut poids moléculaire (rayon

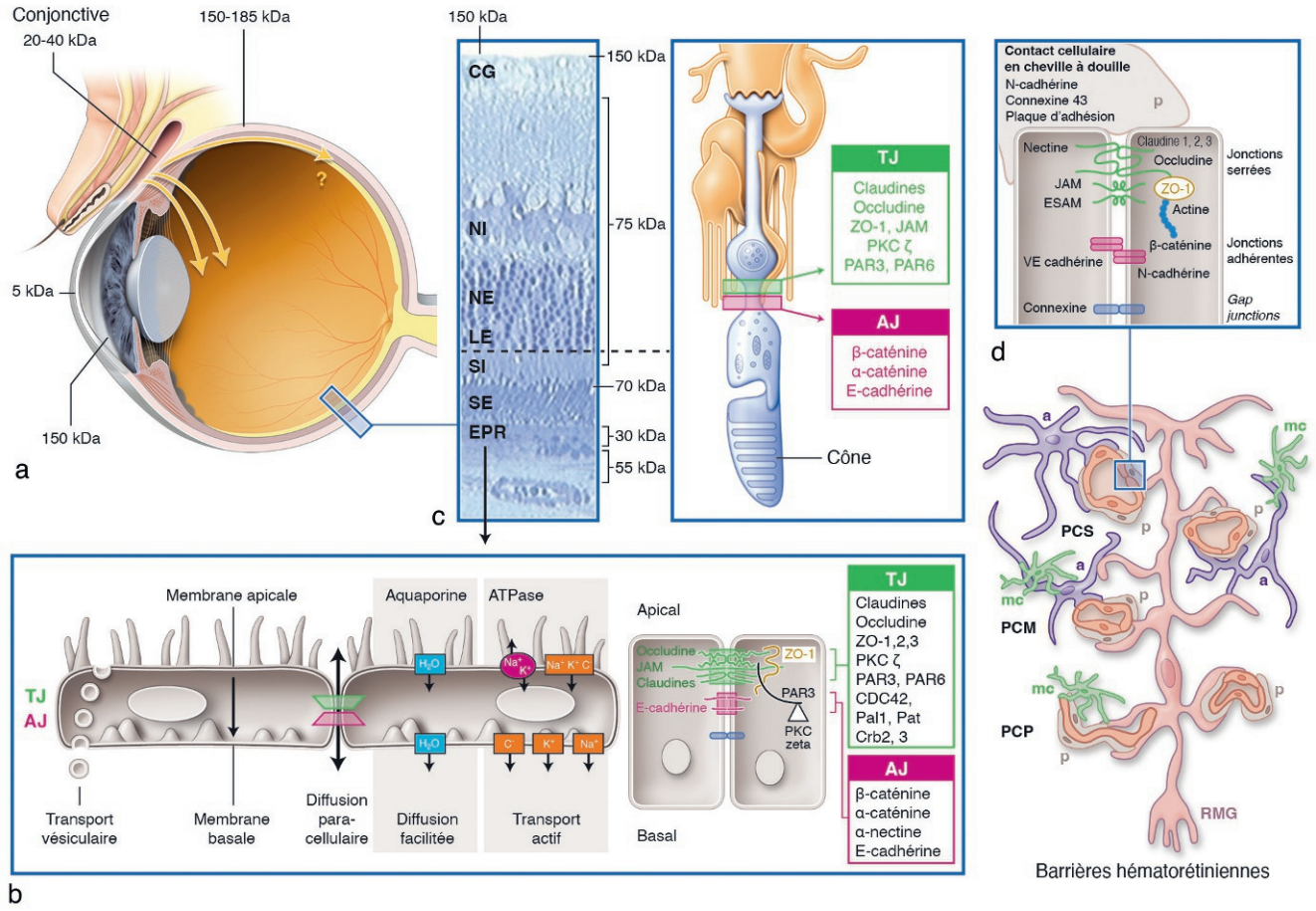


Fig. 1-7 ***Barrière hématorétinienne.***
a. Section longitudinale schématique du globe oculaire et limite supérieure des poids moléculaires (en kDa) des PI franchissant les différentes barrières. Les flèches jaunes indiquent la voie de passage trans-sclérale antérieure. Sur la coupe histologique de rétine : CG : cellules ganglionnaires, NI : nucléaire interne, NE : nucléaire externe, LE : limitante externe, SI : segment interne, SE : segment externe, EPR : épithélium pigmentaire de la rétine. **b.** Représentation schématique des jonctions entre les expansions des cellules gliales de Müller (en jaune) et des segments internes des photorécepteurs (ici un cône en bleu). TJ : *tight junction* (jonction serrée), ZO : zonula occludens, JAM : *junction associated membrane*, AJ : *jonctions adhérentes*. **c.** Épithélium pigmentaire de la rétine jointif par des jonctions serrées (TJ) et des jonctions adhérentes (AJ), équipé de multiples transporteurs ioniques et aqueux qui assurent un transport sélectif. Des villosités apicales permettent un contact étroit avec les segments externes des photorécepteurs. À droite, un montage à plat de l'épithélium pigmentaire de la rétine met en évidence la structure hexagonale des cellules liées par des jonctions serrées, marquées ici par l'occludine. d. Barrières hématorétiniennes.
Source : Cyrille Martinet.

d'Einstein-Stokes > 3,2 nm). Les protéines peuvent être retenues non seulement en raison de leur taille, mais aussi par une répulsion électrostatique due à la charge négative et à une forte densité anionique à la surface de l'endothélium capillaire [52]. Les fenestrations forment des pores de 60 à 80 nm de diamètre, mais les cavités formées par le diaphragme réduisent cette taille d'environ 10 fois. Le nombre des fenestrations et l'ouverture des diaphragmes sont sous la régulation du VEGF qui assure la production et la fonction de la protéine *plasmalemma vesicle-associated protein* (PLVAP), constituant essentiel des fenestrations [53, 54]. D'autres systèmes de transport permettent le passage contrôlé de protéines du compartiment vasculaire vers l'épithélium pigmentaire (EP), en particulier les cavéoles qui ont un diamètre de 60 à 80 nm et sont responsables du passage de l'albumine et d'autres macromolécules ; les organites vésiculo-vacuolaires (0,12-0,14 mm) et les canaux transendothéliaux qui seraient des assemblages de caveolae. Il a été montré que les caveolae assurent, au moins en partie, le passage de l'albumine et de toutes les molécules qui y sont liées de l'endothélium choroïdien capillaire vers l'EP.

MEMBRANE DE BRUCH

La membrane de Bruch (MB) est constituée de cinq couches. De l'EP vers la choroïde, on distingue histologiquement les couches suivantes : la membrane basale de l'EP, la couche collagène interne, la couche d'élastine, la couche collagène externe et, enfin, la membrane basale de la choriocapillaire.

La MB agit comme un filtre semi-perméable, passif et acellulaire pour l'échange réciproque de biomolécules entre la rétine et la choroïde. La diffusion à travers la MB dépend de sa composition moléculaire, qui est influencée par plusieurs facteurs tels que l'âge et la localisation dans la rétine. La couche élastique présente la plus grande taille de pores entre les fibres organisées de façon plus ou moins aléatoire et la plus grande conductivité de l'eau. La couche collagène interne présente les pores les plus petits et la conductivité la plus faible. La perméabilité à l'eau de la MB est influencée par la réticulation du collagène liée à l'âge et par l'accumulation de lipides hydrophobes (paroi lipidique) et de débris membranaires qui augmentent avec l'âge [55].

La diffusion à travers la MB dépend également de la pression hydrostatique de part et d'autre de la MB ainsi que du

maintien des gradients de biomolécules spécifiques et d'ions anorganiques. La structure et la composition moléculaire de la MB varient de la macula à la périphérie.

La perméabilité de la MB à des protéines dont le poids moléculaire peut atteindre 150 kDa a été démontrée [56]. Mais, chez l'homme, la perméabilité de la MB aux protéines plasmatiques diminue tout au long de la vie, avec une relation linéaire significative entre la perméabilité aux protéines de plus faible poids moléculaire et l'âge. La conductivité hydraulique basale de la MB décline de façon exponentielle avec l'âge, avec une demi-vie de 19 ans. De plus, cette réduction de la perméabilité est significativement plus importante au niveau de la macula, atteignant jusqu'à 90 % pour des macromolécules de 20 kDa. Chez des patients atteints de DMLA, la limitation de transport peut encore être accrue [46, 57]. La MB entrave aussi le transport des solutés lipophiles, en particulier des solutés cationiques, plus que des solutés hydrophiles. La réduction du transport à travers cette barrière physiologique est directement liée à la fixation du soluté sur le tissu [58]. Ainsi, la pénétration de molécules de haut poids moléculaire, comme les anticorps anti-VEGF, pourrait être réduite chez les sujets les plus âgés atteints de DMLA.

ÉPITHÉLIUM PIGMENTAIRE DE LA RÉTINE

L'EP a été considéré comme le constituant unique de la barrière hématorétinienne externe du fait qu'il est caractérisé par des jonctions serrées. Mais l'EP n'est que l'un des constituants de la barrière externe qui inclut les vaisseaux de la choriocapillaire, la MB et la limitante externe. La résistance des jonctions serrées de l'EP humain adulte est d'environ 40 $\Omega.cm^2$, ce qui fait de l'EP un épithélium à faible résistance. L'EP ne se divise pas en situation physiologique et une perte d'environ 2 % de l'EP par décennie de vie est mesurée sans diminution dans la région fovéolaire du fait de probables réorganisation et migration de la périphérie vers le centre.

L'EP assure une fonction majeure de régulation des concentrations de potassium dans l'espace sous-rétinien au cours de la phototransduction grâce à la présence de pompes apicales (Na^+/K^+-ATPase) et de cotransporteur Na^+/K^+-$2Cl^-$ basolatéraux. Il joue un rôle essentiel dans la gestion du volume sous-rétinien en éliminant activement de l'eau de l'espace sous-rétinien à raison de plusieurs microlitres par centimètre carré par heure, grâce à la présence de protéines transmembranaires formant des canaux à eau (aquaporine 1) et au gradient sortant de Cl^-. Ce mouvement ionique est alimenté par le gradient de Na^+ qui est maintenu par la pompe électrogénique Na^+/K^+-ATPase. L'ion chlorure (Cl^-) sort à travers la membrane basolatérale via une conductance de chlorure modulée par la concentration en calcium intracellulaire. Le transport du bicarbonate (HCO_3^-) peut également donner une impulsion à l'élimination des liquides. L'efflux de HCO_3^- à travers la membrane basolatérale est suivi d'un transport de liquide de l'espace sous-rétinien vers la choroïde (voir fig. 1-7b).

Les protéines ne franchissent pas un EP intact par voie intercellulaire [59], mais l'albumine pourrait pénétrer dans l'EP par des transports vésiculaires dépendant des cavéolines. De nombreuses études ont analysé la pénétration transépithéliale de protéines qui passent à travers la sclère comme facteur dérivé de l'épithélium pigmentaire (PEDF, 50 kDa), l'ovalbumine (45 kDa) ou le récepteur I soluble du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR-I ou tyrosine kinase-1 soluble de type Fms : sFlt-1, 110 kD), montrant que l'EP constitue une barrière à la pénétration des protéines de haut poids moléculaire. En utilisant des dextrans de 4 à 80 kDa marqués à l'isothiocyanate de fluorescéine (FITC), il a été démontré que la perméabilité entrante et sortante de l'EP diminue de manière similaire et exponentielle avec l'augmentation du rayon de la molécule. En général, les protéines de 50 à 75 kD pénètrent bien dans la choroïde, mais pas dans la rétine (résumé dans [34]) (voir fig. 1-7b). Un travail a déterminé la perméabilité bidirectionnelle de huit médicaments de petit poids moléculaire et du bévacizumab (environ 149 kDa) à travers l'EP-choroïde bovin isolé. La perméabilité des petites molécules est de 10^{-6} à 10^{-5} cm/s. La plupart des médicaments de faible poids moléculaire passent aussi bien de la face apicale vers la face basale que dans le sens inverse. Cependant, les molécules les plus hydrophiles ont une perméabilité 5 à 6 fois inférieure à celle des molécules les plus hydrophobes. La ciprofloxacine et le kétorolac montrent un passage accru sortant vers la face basolatérale (respectivement 6 et 14 fois supérieure à celle qui est dirigée vers l'intérieur), ce qui pourrait indiquer un transport actif. En revanche, seuls 3 % de la clairance intravitréenne du bévacizumab s'expliquent par un passage transépithélial, confirmant la faiblesse du transport des protéines à travers l'EP [60].

Lors de circonstances pathologiques ou au cours du vieillissement, les jonctions serrées des cellules de l'EP peuvent être altérées, ce qui modifie de manière significative la migration des protéines à travers la couche épithéliale. Dans une lignée cellulaire d'EP humain prématurément sénescent, l'expression des protéines de jonctions est altérée et la perméabilité de l'EP est augmentée [61]. Le facteur de croissance placentaire peut perturber les jonctions serrées des cellules de l'EP par l'intermédiaire du VEGFR1 [62], et au cours du diabète, les jonctions de l'EP sont altérées [63]. Par conséquent, dans différentes pathologies, la perturbation focale de l'EP peut modifier le passage des macromolécules à travers la barrière de cet épithélium. L'existence de propriétés ou de dynamiques spécifiques des jonctions serrées au niveau maculaire n'a pas été étudiée. L'EP est également le site central du métabolisme des xénobiotiques dans l'œil. Les enzymes lysosomales dans les lysosomes et les mélanosomes peuvent provoquer l'hydrolyse de diverses protéines et générer la formation de produits de dégradation de plus faible poids moléculaire dans un environnement acide. Cette activité pourrait également diminuer avec le vieillissement.

RÉTINE

Dans la rétine, la membrane limitante externe (MLE), les couches plexiformes et la membrane limitante interne (MLI) constituent autant d'obstacles à la libre diffusion des molécules. En fonction de leur poids moléculaire, de leur structure et de leur charge, les protéines peuvent également subir une limitation de leur migration latérale.

Membrane limitante externe (MLE) et couches plexiformes

Dans la rétine des vertébrés, les extrémités apicales des cellules gliales de Müller (*retinal Müller glial cells* [RMG]) sont attachées entre elles et aux segments internes des photorécepteurs par des jonctions serrées hétérotypiques, particulièrement entre les cônes et les RMG et qui constituent la MLE [64]. La MLE forme une barrière sélective à la diffusion des protéines de diamètre supérieur à 35 Å, qui correspond au diamètre de l'albumine. Dans les modèles de décollement de rétine, la diffusion des molécules de l'espace sous-rétinien vers le vitré est ralentie au-delà de cette taille [59, 65] avec des protéines de haut poids moléculaire qui restent sous la rétine pendant plusieurs jours.

Les couches plexiformes forment également des barrières à la diffusion des protéines et de l'eau à travers la rétine [66].

En utilisant la chambre d'Ussing, la limite de perméabilité de la rétine aux composés de haut poids moléculaire a été mesurée autour de 80 kD à la fois chez l'homme, le porc, le bœuf et le lapin, avec des résistances plus élevées dans les couches plexiformes internes (IPL) et externes (OPL), en accord avec des résultats précédents obtenus chez le singe montrant que l'OPL était une barrière à la diffusion de la peroxydase [67].

Membrane limitante interne (MLI)

La MLI est constituée de la lame basale des RMG. Dans les rétines du singe et de l'homme, la MLI est constituée de trois strates distinctes : la *lamina rara interna*, immédiatement adjacente aux pieds terminaux des RMG ; la *lamina densa* ; et la *lamina rara externa*, qui est contiguë du cortex vitréen. La morphologie de la MLI varie topographiquement dans la rétine des primates : la *lamina densa* de la rétine périphérique est mince, mais elle devient de plus en plus épaisse et convolutée dans la rétine postérieure, sauf le long de la fovéa et là où de gros vaisseaux sont juxtaposés à la surface interne de la rétine. Chez le singe et l'homme, la MLI s'épaissit avec l'âge.

Des résultats contradictoires ont été rapportés concernant l'entrave de la MLI à la diffusion des protéines après injection intravitréenne (IVT). Certaines études ont montré que des protéines ayant un poids moléculaire aussi élevé que 150 kDa sont capables de passer à travers la MLI ; d'autres indiquent que la MLI empêche la diffusion de substances de plus de 4,5 nm de rayon moléculaire, c'est-à-dire des molécules de plus de 40 à 70 kDa, selon leur forme et leur rayon d'Einstein-Stokes (revue dans [34]).

De même, des anticorps monoclonaux humanisés recombinants marqués à l'iode ^{125}I (rhuMAb) contre le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2 ; rhuMAb HER2, 148 kDa) et des fragments Fab de rhuMAb contre le VEGF (rhuMAb VEGF Fab, 48 kDa) ont été injectés par voie intravitréenne à des macaques rhésus. Alors que rhuMAb VEGF Fab est uniformément distribué dans toutes les couches de la rétine, rhuMAb HER2 s'accumule au niveau de la MLI et ne pénètre pas dans les couches plus profondes de la rétine quel que soit de temps de l'examen [68]. Ces études ont servi de base au développement de Fab anti-VEGF spécifiques d'un poids moléculaire plus faible. Cependant, d'autres rapports ont montré que le bévacizumab (149 kDa ; Avastin®, Genentech), un rhuMab complet dirigé contre le VEGF humain, pouvait diffuser dans toutes les couches de la rétine après IVT chez différentes espèces, notamment les yeux de singes. Chez les lapins albinos, 24 heures après IVT de bévacizumab (2,5 mg dans 0,1 ml), le bévacizumab a été détecté non seulement dans toutes les couches de la rétine, mais aussi dans l'espace sous-rétinien [69]. Chez le singe, le bévacizumab, initialement localisé dans les couches internes de la rétine, s'est accumulé dans les segments externes des photorécepteurs à une semaine et jusqu'à 14 jours, étant au moins en partie conduit par les RMG [70]. Dans la fovéa, le bévacizumab s'accumule préférentiellement dès la 24e heure après l'injection IVT [71], ce qui suggère que la pénétration rétinienne puisse différer dans la macula par rapport aux autres zones de la rétine.

Plus récemment, il a été montré que le CNTF (23 KDa) pénètre très faiblement dans les couches rétiniennes les plus externes à travers la MLI [72].

La pénétration rétinienne des vecteurs associés à un adénovirus (*adeno-associated virus* [AAV]) a aussi été étudiée après IVT. Alors que, chez la souris, il a été possible de transfecter des cellules rétiniennes après IVT de rAAV2, cette administration s'est révélée inefficace chez le rat en raison de la présence de la MLI [73], dépourvue de récepteur d'adhésion. La digestion (même limitée) de la MLI par des protéases augmente, en revanche, la pénétration et la transduction de cellules de la rétine après administration de certains types d'AAV, en particulier l'AAV 5 qui n'adhère pas à la MLI intacte, mais pourrait pénétrer dans la rétine en l'absence de MLI ou en cas d'altération de celle-ci [74].

La migration transrétinienne des protéines peut ne pas dépendre uniquement du poids et des structures moléculaires, mais peut également être régulée par des transports actifs et spécifiques par les cellules RMG. L'existence de récepteurs spécifiques et/ou de protéines d'efflux au niveau des pieds des cellules RMG reste à démontrer. Des techniques visent actuellement à combiner l'injection des vecteurs viraux par voie intravitréenne avec un pelage (une abrasion) de la MLI [75], ou à réaliser une injection sous la MLI [76].

Comme la MLI présente des caractéristiques de structure spécifiques au niveau de la fovéa, les études de pénétration réalisées chez les rongeurs ou les lagomorphes ne peuvent pas être extrapolées à l'œil humain.

BARRIÈRE HÉMATORÉTINIENNE INTERNE

La barrière hématorétinienne interne (BHRI) est constituée par les jonctions serrées endothéliales, les péricytes très denses (un péricyte pour une cellule endothéliale), les astrocytes et les pieds terminaux des cellules RMG qui entourent les capillaires rétiniens. Toutes ces structures sont nécessaires à la formation et au maintien de la BHRI. Les jonctions serrées, présentes uniquement dans les endothéliums des vaisseaux de la rétine et du cerveau, sont composées d'un complexe de jonctions serrées en forme de ceinture, formant une résistance transendothéliale d'environ 1500 à 2000 $\Omega.m^2$, comparable à celle de la barrière hémato-encéphalique. Ces jonctions contiennent de la claudine 5 en majorité, des claudines 1 et 2, des JAM-A et des protéines ZO-1, 2 et 3. Les cellules endothéliales sont non fenestrées dans les conditions physiologiques et les capillaires sont imperméables aux protéines, qui peuvent cependant traverser leur membrane par transcytose, en particulier au cours du développement.

Le VEGF augmente la perméabilité endothéliale, essentiellement par l'augmentation de la transcytose, mais il peut aussi induire une phosphorylation des protéines de jonction, ce qui induit leur translocation nucléaire. L'activation d'une kinase de la famille des Rho-GTP-ases désorganise le cytosquelette et donc les jonctions par un mécanisme de constriction du réseau d'actine. Des cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine 1 (IL-1) et l'IL-6, le TNF-alpha et ICAM-1, l'hyperglycémie chronique, l'activation du complément et le stress oxydatif affaiblissent aussi la BHRI, ce qui contribue à la formation d'œdème maculaire [77].

VITRÉ

Le vitré est principalement constitué d'eau (98 %) contenant une faible concentration de protéines solubles, des ions et des solutés de faible poids moléculaire. Les deux principaux composants structurels sont le collagène (40-120 µg/ml) et l'acide hyaluronique (100–400 µg/ml), mais le vitré contient également du sulfate de chondroïtine et éventuellement du sulfate d'héparane. Le vitré est un réseau tridimensionnel complexe qui peut particulièrement restreindre la diffusion de grosses molécules. In vitro, le vitré réduit en effet l'absorption cellulaire de FITC-dextrans de 44 kDa à 77 kDa de 65 % à 100 %. In vivo, la mobilité des grosses molécules, en particulier celles chargées positivement, serait théoriquement limitée au sein de l'humeur vitrée, mais la diffusion par convection, qui résulte des mouvements des yeux, représente environ 30 % du transport intravitréen total

des médicaments chez l'homme. Cet effet pourrait être encore plus important pour les composés de poids moléculaire élevé, qui diffusent plus lentement [78]. Le flux d'eau, du vitré antérieur vers le vitré postérieur, doit également être pris en compte. En utilisant un modèle informatique développé pour décrire le transport tridimensionnel convectif-diffusif d'un médicament libéré par une source intravitréenne à libération contrôlée, on a découvert que le rapport entre la quantité de médicament atteignant la rétine et la quantité de médicament éliminée par l'humeur aqueuse est de 2,4 pour une petite molécule, mais de 13 pour les grosses molécules [79]. Une grande partie des macromolécules sont éliminées par voie antérieure.

Au cours du vieillissement et de circonstances pathologiques, mais aussi après des IVT répétées, la structure du vitré peut être désorganisée et modifier significativement la diffusion des composés injectés depuis le site d'injection jusqu'à la rétine. Compte tenu du fait que les macromolécules, en fonction de leurs charges, peuvent ne pas diffuser librement dans le vitré, le site de l'aiguille pendant l'injection peut influencer la biodisponibilité de la protéine active injectée ciblant les cellules rétiniennes.

■ SPÉCIFICITÉS DE LA MACULA

L'épaisseur de la limitante interne augmente de la périphérie, où elle mesure environ 400 nm jusqu'à la macula, où elle atteint 2 à 4 µm. En revanche, au niveau de la fovéa, la limitante interne est très amincie, jusqu'à atteindre 40 à 100 nm. Devant la macula, le vitré forme un espace appelé « bourse prémaculaire », que l'on peut décrire comme une moufle, dont la partie du pouce serait située au début du canal de Cloquet sur le nerf optique, la partie du doigt sur la macula, et le poignet et le bras faisant leur chemin vers l'avant de l'œil, se terminant derrière le cristallin. Il y aurait donc un vrai « passage » possible de l'avant de l'œil vers la région maculaire par cet espace.

La spécialisation maculaire fonctionnelle est associée à des spécificités anatomiques : forte densité de cônes, zone avasculaire centrale et déplacement centrifuge des axones des cônes et des cellules de Müller, qui atteignent plusieurs centaines de micromètres suivant une trajectoire en forme de « Z ». Le long de cette trajectoire, les axones des photorécepteurs et les cellules de Müller sont associés par des protéines de jonction telles que ZO-1 ou claudine 5, empêchant les protéines de s'accumuler dans cette région spécifique [80, 81]. De plus, l'AQP4 localisée dans les extrémités périvasculaires des astrocytes, mais aussi autour des cellules de Müller de la macula, fournit des voies à faible résistance pour le mouvement des liquides entre les espaces paravasculaires et l'interstitium, créant un « système de type lymphatique » pour le drainage des solutés et des protéines interstitiels.

Ces observations pourraient suggérer qu'un flux permanent de substances dissoutes, créé par les canaux AQP4, formerait un chemin hydraulique le long des cellules RMG dans la fovéa, à travers les fibres de Henlé, vers la tête du nerf optique. Au niveau de la tête du nerf optique, des études précédentes ont identifié un défaut d'intégrité de la barrière hématorétinienne, permettant le drainage des protéines de la rétine [77]. Ces voies de drainage peuvent avoir des implications pharmacocinétiques importantes dans des conditions normales ou pathologiques.

Conclusion

Les barrières oculaires sont essentielles au maintien des milieux (homéostasie) et des micro- environnements oculaires. De nombreux travaux ont mis au jour le fonctionnement des barrières, leur structure et leur régulation ; mais beaucoup reste encore à découvrir et à comprendre. Le fonctionnement et la structure des barrières sont modifiés au cours du développement, du vieillissement et lors de divers processus pathologiques, même si cela n'est pas cliniquement décelable avec les méthodes habituelles d'exploration. Ces modifications ont des conséquences certaines, parfois ignorées, souvent sous-estimées, sur la pharmacocinétique oculaire et la biodisponibilité des médicaments, ce qui doit encourager à la réalisation d'études cinétiques sur des modèles pathologiques et chez l'homme.

1.4. Milieux oculaires

J.-L. Bourges

Introduction

L'œil est un organe composé de tissus très différents. La nature de chaque milieu oculaire influe sur la distribution et l'effet des médicaments. On comprend aisément que chaque tissu oculaire possède sa propre sensibilité à un principe actif thérapeutique, sa propre pharmacodynamie. Chaque milieu oculaire détermine aussi la pharmacocinétique du principe actif thérapeutique. Cela signifie qu'il impose à l'action du principe thérapeutique ses propriétés biologiques et physiques propres, très différentes par exemple pour un tissu oculaire solide ou fluide. L'œil est composé des deux. Sa pharmacodynamique et sa pharmacocinétique sont influencées directement par le type de milieu oculaire. Bien sûr, sa composition et sa structure mais aussi la dynamique des fluides qui traversent les tissus ont un rôle pivot dans l'effet thérapeutique. Enfin, les altérations sénile ou pathologique qui modifient les milieux oculaires influent directement sur les propriétés pharmacologiques d'un traitement.

Les fluides

Pour l'œil, les fluides biologiques qui interagissent avec les principes thérapeutiques sont les larmes, l'humeur aqueuse, le sang et la lymphe. Les deux premiers milieux sont volon-

tiers qualifiés d'oculaires, tandis que les deux derniers sont ubiquitaires. Tous ces milieux fluides sont de nature très différente, mais ils interagissent directement les uns avec les autres dans leur dynamique. Aucun d'entre eux ne possède une composition constante. Il est possible d'inventorier quelques composés d'intérêt particulier constamment présents dans leur phase liquide, sans pouvoir être exhaustif d'une manière générale (tableau 1-1). De ce fait, leur interaction avec les médicaments varie dans le temps et selon les conditions de l'organisme à un instant donné.

LARMES

Les larmes sont le premier milieu avec lequel entre en contact un médicament instillé par voie topique. Elles se composent du film lacrymal de production basale homogène, auquel s'additionne une production lacrymale réflexe.

Le film lacrymal mesure 7 µm d'épaisseur. Bien que composées de 98,2 % d'eau, les larmes sont élaborées par trois structures distinctes qui produisent leurs trois composantes. Les paupières produisent la phase lipidique des larmes, qui est sécrétée par les glandes tarsales de Meibomius. L'expression lipidique est principalement déclenchée par la contraction orbiculaire et le clignement. Les lipides des larmes préviennent l'évaporation des larmes et assurent leur étalement sur l'aire cornéoconjonctivale. Les glandes lacrymales principale et accessoires produisent la phase aqueuse des larmes. En plus d'une production basale, elles sont sollicitées pour la sécrétion lacrymale réflexe. La phase aqueuse hydrate la cornée et la protège tout en nettoyant la surface oculaire. Enfin, les cellules caliciformes conjonctivales élaborent en permanence les mucines libres solubilisées dans la phase aqueuse qui en assurent sa consistance et les mucines membranaires épithéliales qui lient le film lacrymal aux microvillosités épithéliales cornéennes.

En plus des trois composantes de phase classiques, s'ajoutent dans la composition des larmes de nombreux autres solutés, en particulier des immunoglobulines, des cytokines, des facteurs de croissance, des électrolytes, des enzymes, des protéines actives, ainsi que des composantes cellulaires à compétence immune ou produits de desquamation. Les propriétés rhéologiques des larmes sont donc différentes d'un liquide purement aqueux et sont évolutives dans le temps [84]. La concentration des composés osmotiquement actifs ou non dans les larmes est d'environ 310 mEq. Le pH physiologique varie entre 7,1 et 7,5, principalement dépendant du milieu extérieur.

Le volume du film lacrymal est d'environ 7 µl [85]. En comparaison, celui d'une goutte varie entre 30 et 50 µl. L'élimination lacrymale a été évaluée autour de 16 % par minute [86]. Elle se fait par évaporation ou évacuation au travers des voies lacrymales vers les fosses nasales (fig. 1-8). Certains composés en solution dans les larmes peuvent franchir la barrière épithéliale cornéenne et ses jonctions serrées pour pénétrer les tissus oculaires. Leur pénétration intrastromale est approchée par le modèle très incomplet de la pénétration de la fluorescéine instillée dans les larmes et de sa diffusion dans le stroma. Le flux transépithélial cornéen a été estimé entre 0,05 nm/s à 0,32 nm/s chez l'humain in vivo [87, 88]. Enfin, une partie des solutés lacrymaux est éliminée par larmoiement ou pénètre dans la circulation générale.

Le volume et la composition des larmes sont modulés physiologiquement par le milieu environnant, avec ses stimulations végétatives, nociceptives ou thermiques, ainsi que l'hygrométrie, la température, comme toutes les conditions influant sur l'évaporation ou encore les particules ambiantes. Au premier plan influent aussi le statut hormonal et l'âge du sujet, conditions qui se combinent à l'adolescence et à la ménopause par exemple.

Un défaut de qualité ou de quantité des larmes est responsable d'un syndrome sec, avec toutes ses complications potentielles.

Les larmes et le film lacrymal sont particulièrement sensibles aux modifications environnementales anormales (par exemple lentilles de contact, immersion, aérosols). De même, de nombreuses pathologies font varier le statut lacrymal. On citera de manière non exhaustive les pathologies générales inflammatoires, endocriniennes, les collagénoses, les pathologies immunoallergiques ou auto-immunes. Les affections locales jouent évidemment un rôle primordial. On évoque en premier lieu les blépharites et dysfonctions meibomiennes ainsi que les affections conjonctivales fibrosantes.

Puisque la sécrétion lacrymale est en partie contrôlée par le système végétatif, il faut mentionner le rôle majeur de certains composés chimiques dans la modulation de la production lacrymale. Les substances cholinergiques et anticholinestérasiques augmentent la production (acétylcholine, pilocarpine, curares, nicotine, etc.). À l'inverse, les substances à effet anticholinergique diminuent la production lacrymale (atropine, antidépresseurs, anxiolytiques, antiparkinsoniens, etc.) et créent un syndrome sec iatrogénique.

HUMEUR AQUEUSE

L'humeur aqueuse (HA) est composée d'eau et de produits dérivés du sang. Elle est produite au niveau des procès ciliaires du corps ciliaire. Elle provient du flux sanguin artériel issu du cercle artériel majeur de l'iris, irrigué par les artères ciliaires longues postérieures. À la jonction iridociliaire, s'opère la transition entre capillaires non fenestrés iriens et capillaires fenestrés ciliaires. Les capillaires fenestrés permettent l'exfiltration de protéines qui établissent une pression oncotique indispensable à la production d'HA. La pression artérielle ciliaire est estimée entre 70 et 100 mmHg selon la position, tandis que la pression veineuse est similaire à la pression intraoculaire (PIO). Au niveau capillaire, cela se traduit par un différentiel de pression artérioveineuse autour de 6 mmHg, en retenant des pressions artérielles aux alentours de 23 mmHg et veineuses de 17 mmHg pour une PIO normale moyenne de 15 mmHg [89]. L'estimation du flux de production de l'HA est de 2,75 µl/min [90, 91]. Cela correspond au renouvellement d'un peu plus de 1 % de la chambre antérieure chaque minute. Le flux de production diminue environ de moitié entre la période diurne et la période nocturne [92, 93].

Les produits dérivés du sang tels que les protéines, les ions, l'eau et les nutriments transitent dans le stroma ciliaire vers les cellules pigmentées puis non pigmentées du corps ciliaire sous les effets conjugués de la pression hydrostatique et oncotique. Ils pénètrent dans ces cellules par leurs jonctions étroites et des protéines transmembranaires, principalement les aquaporines 1 et 4. Ils en sont activement ultrafiltrés vers la chambre postérieure, en particulier par l'effet de pompe ionique (sodium/potassium et bicarbonate) basolatérale de l'épithélium ciliaire non pigmenté. L'épithélium ciliaire sécrète des composés qui s'ajoutent aux protéines plasmatiques, comme des glycosaminoglycanes entrant dans la structure vitréenne. La production épithéliale de l'HA est consommatrice d'énergie mitochondriale ADP/ATP-dépendante et est soumise pour une partie à l'activité de l'anhydrase carbonique. L'HA contient principalement des ions, du glucose, des antioxydants dont le glutathion, des hydrates de carbone, de l'urée, des acides aminés, des protéines, des immunoglobulines, des facteurs de croissance (par exemple

Tableau 1-1 – Origine et composition courante des fluides oculaires.

	Formation		Flux		Composition	Fonction	Ref
	Tissu	**Localisation**	**Mode de production**	**Évacuation**	**Inconstante, varie sensiblement dans le temps**		
Larmes	Glandes de Krause et de Wolfring; origine ectodermique	Culs-de-sac conjonctivaux et espace sous conjonctival prétarsal	Phase aqueuse; sécrétion constante	Voies lacrymale, évaporation	Eau, stérols, protéines, acides gras à courtes chaîne oxydés ou non, protéines, hydrocarbones, mucines libres, facteurs de croissance (EGF ++), hormones, cytokines (TGF-b ++), immunoglobulines (Ig dont IgA ++), ions électrolytiques (Na^+, K^+, Mg^{++}, Ca^{++}, Cl^-, HCO_3^-, phosphates), cellules immunocompétentes, produits de desquamation	Homéostasie, couverture, pouvoir optique, solubilisation	[82]
	Glande lacrymale principale; origine ectodermique	Intraorbitaire dans le quadrant supéro-externe	Phase aqueuse; sécrétion réflexe (V, et cholinergique)	Voies lacrymales, évaporation, larmoiement	Eau, protéines, IgA, lysozyme, lactoferrine, cystatine, lipocaline	Protection, nettoyage, dilution, élimination	[82]
	Glande de Meibomius; origine ectodermique	Tarse palpébral	Phase lipidique; sécrétion constante et mécanique	Voies lacrymales	Cires, cholestérol estérifié, diglycérides, triglycérides, phospholipides, sels, chaînes hydrocarbonées, lipocaline, protéines lipoprotéines de transfert	Pouvoir optique, barrière à l'évaporation	[82]
	Cellules caliciformes conjonctivales; origine ectodermique	Conjonctive bulbaire et prétarsale	Phase mucineuse; sécrétion constante et réflexe cholinergique	Voies lacrymales	Gel muqueux et mucines libres composés de glycosaminoglycanes	Neutralisation et élimination des germes, lubrification, régulation de pénétration	[82]
Humeur aqueuse	Cellules épithéliales du corps ciliaire; origine neuroectodermique	Procès ciliaire	Transsudation puis excrétion	Voie trabéculaire, 60-80 % Voie uvéosclérale, 20-40 %	Composition métabolomique proportionnelle au sérum avec concentrations différentes de certains composés sans excéder un rapport de 1 à 5 (exemple : acide ascorbique ×2; glutamate-lactates ×4; acides aminés/2)	Métabolisme et hydratation des tissus intraoculaires, pression intraoculaire, privilège immunitaire	[83]

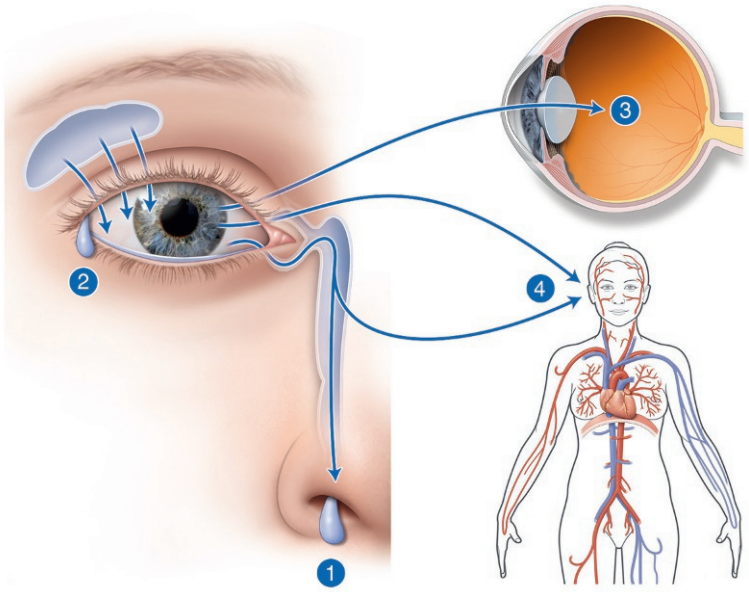


Fig. 1-8 ***Modèle d'évacuation des larmes et de leurs composantes.***
Les larmes s'évacuent par les voies lacrymales vers les fosses nasales (1), par évaporation et larmoiement (2). Une partie de leur contenu franchit la barrière épithéliale cornéenne et pénètre dans le globe oculaire (3). Enfin, une partie rejoint la circulation générale (4).
Source : Cyrille Martinet.

VEGF, TGF), des enzymes (par exemple collagénases), les gaz physiologiques (azote, O_2, CO_2) et de l'eau [94]. Les éléments de l'HA sont proches de ceux du plasma sanguin, mais en concentration différente. Par exemple, la concentration protéique est 200 fois moindre dans l'HA comparativement au plasma, celle du glucose au 4/5es, alors que la vitamine C est 20 à 50 fois plus concentrée.

La production d'HA émane donc de la circulation sanguine vers la chambre postérieure par un triple mécanisme hydrostatique, oncotique et osmotique [93, 95].

Le corps ciliaire est innervé par des contingents ortho- et parasympathiques, ainsi que par un contingent sensitif du V1 trijumeau. L'influence de cette innervation sur la production immédiate d'HA n'a pas été évaluée chez l'homme. On sait cependant que les variations circadiennes de production de l'HA ne semblent pas dépendantes du tonus végétatif, ni de l'imprégnation hormonale ou de mélatonine.

L'HA transite ensuite dans le globe oculaire :

- d'une part vers la cavité vitréenne où elle participe à l'hydratation et au métabolisme du vitré ;
- d'autre part à travers la pupille vers la chambre antérieure (CA). Dans la CA, le courant physiologique passif d'HA s'oriente vers le bas dans la portion rétrocornéenne plus froide de la CA. Il s'oriente vers le haut dans la portion précristallinienne de la CA. On observe une convexion thermique intracamérulaire de l'HA [96]. L'HA pénètre passivement à travers l'endothélium cornéen. Elle hydrate, nourrit et purge le stroma cornéen de ses métabolites, avant d'être activement pompée en sens inverse vers la CA par les cellules endothéliales cornéennes.

Elle s'élimine ensuite avec un flux équivalent à sa production par deux voies :

- la voie trabéculaire. Le trabéculum est le filtre naturel au travers duquel passe l'HA pour se collecter dans le canal limbique circonférentiel de Schlemm, puis s'évacuer dans les veines aqueuses radiaires du canal. L'HA se mélange ensuite dans le réseau veineux épiscléral auquel s'abouchent les veines aqueuses. Cette voie représente entre 40 et 80 % de l'évacuation totale de l'HA. Sa proportion augmente avec l'âge par réduction des autres voies de filtration. L'élimination trabéculaire normale de l'HA dépend de la bonne filtration trabéculaire, de la PIO et du flux veineux épiscléral ;
- la voie uvéosclérale [97]. Elle représenterait 50 à 20 % de la filtration totale de l'HA chez l'humain, selon que l'organisme est jeune ou âgé. L'HA infiltre les matrices extracellulaires au niveau de la racine de l'iris et dans l'espace suprachoroïdien. Avec l'âge, la filtration uvéosclérale diminue, de même que la production d'HA, alors que la résistance trabéculaire augmente. Cette filtration est très dépendante du nyctémère. Elle diminue de plus de 90 % dans le cycle nocturne [92].

Les voies trabéculaire et uvéosclérale s'associeraient en condition pathologique à un efflux supplémentaire au travers de néovaisseaux lymphatiques dans le corps ciliaire, alors qu'ils n'y sont pas présents en condition physiologique. Cela définirait alors une voie de filtration uvéolymphatique [98].

SANG, LYMPHE ET BARRIÈRES HÉMATO-OCULAIRES

Ces fluides circulent physiologiquement dans, et au travers de, l'iris, le corps ciliaire, la neurorétine, la rétine pigmentaire et la choroïde. À l'état physiologique, la cornée n'héberge pas de vaisseaux lymphatiques ou sanguins [99].

Entre le sang et les tissus oculaires s'interposent des barrières physiologiques, les barrières hémato-aqueuses antérieure et postérieure, et les barrières hématorétiniennes interne et externe [100]. Elles autorisent le passage de substances d'un compartiment à l'autre, mais les sélectionnent et les régulent.

Ces barrières sont matérialisées par :

- des *tight junctions* intercellulaires qui régulent la perméabilité ;
- des transporteurs membranaires qui facilitent la diffusion en générant un gradient de concentration dont certains sont actifs, dépendant de l'ATP, à l'origine de gradient électrochimique, et d'autres passifs comme les aquaporines ;
- des phénomènes d'endocytose permettant la métabolisation des composés.

Les péricytes régulent aussi la perméabilité de la barrière hématorétinienne interne par transcytose, bien que ce mécanisme semble circonscrit à ces cellules pour les barrières hématorétiniennes [101, 102].

Les barrières hémato-aqueuses (BHA) sont matérialisées d'abord par l'endothélium vasculaire des capillaires, puis par les épithéliums postérieurs iriens (BHA antérieure) et ciliaires (BHA postérieure). Les flux se font essentiellement par transcytose et perméabilité jonctionnelle sélective paracellulaire. Il n'existe pas d'obstacle significatif aux flux de molécules dans le stroma ou les muscles iriens antérieurs. Il faut noter que les capillaires ciliaires sont fenestrés au niveau du stroma ciliaire et irien, mais sont étanches et non fenestrés au niveau musculaire. Cela explique que la production d'HA soit localisée au niveau des procès ciliaires et non du muscle. Cela explique aussi qu'il existe une diffusion privilégiée des protéines dans le stroma ciliaire. Puisque l'épithélium postérieur ciliaire est étanche (BHA postérieure), les protéines diffusent préférentiellement vers la chambre antérieure. Le gradient osmotique participerait ainsi au flux aqueux de la chambre postérieure vers de la chambre antérieure [103].

Les barrières hématorétiniennes (BHR) protègent la rétine des stress métabolique et oxydatif.

La BHR interne est l'obstacle représenté par l'endothélium, les muscles lisses et les péricytes gliaux des vaisseaux rétiniens qui nourrissent les deux tiers internes de la rétine [104]. La BHR interne est proche de celle observée au niveau hémato-encéphalique, bien que plus perméable. Les cellules qui la composent sont réactives aux hormones, cytokines, facteurs de croissance, substances vasoactives et à certains métabolites comme le lactate. Sa perméabilité dépend donc fortement du micro-environnement.

La BHR externe est l'obstacle représenté par trois structures de perméabilité croissante de l'intérieur vers l'extérieur :

- les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien réunies par des *tight junctions* [105] ;
- la membrane de Bruch [106] ;
- la couche choriocapillaire avec ses capillaires sanguins fenestrés [107].

Tissus oculaires

ORIGINE

La cornée possède des origines embryologiques différentes selon ses couches. L'épithélium est d'origine ectodermique. Le stroma matriciel est d'origine mésodermique, comme les tissus musculaires intraoculaires iriens et ciliaires. Cependant, les kératocytes et l'endothélium sont dérivés de cellules devenues mésenchymateuses, mais provenant à l'origine des crêtes neurales, donc initialement neuro-ectodermiques.

Le trabéculum partage la même origine embryologique que l'endothélium. Il faut cependant comprendre que la formation du canal de Schlemm et des procès ciliaires est sous l'influence directe des vaisseaux hyaloïdiens primitifs qui forment une tunique capillaire éphémère péricristallinienne.

Le cristallin est d'origine ectodermique par invagination vésiculée (vésicule cristallinienne). Ces cellules et fibres sont donc de nature épithéliale.

Le vitré est d'origine mésenchymateuse, structuré lui aussi par la présence des vaisseaux hyaloïdiens primitifs provenant de la tige neurale à travers l'espace primitif lentorétinien.

Les vaisseaux neurorétiniens sont d'origine mésoblastique, progressivement entourés par le neuroectoderme de la tige optique pour former les vaisseaux hyaloïdiens primitifs, puis les veines et artères rétiniennes. Les deux feuillets rétiniens internes (neurorétine) et externes (épithélium pigmentaire [EP]) sont les parois des pôles médial et latéral de la vésicule optique qui se rejoignent en s'incurvant et s'allongeant en cupule optique. L'EP est donc un « neuroépithélium ». La choroïde est issue de cellules mésodermiques, dérivant elles aussi des crêtes neurales dans le mésenchyme à la face externe de la cupule optique.

La fermeture de la fissure de la tige optique vers la rétine et vers le cerveau constituera le futur nerf optique. Cependant, la lumière de la tige optique garde sa continuité initiale avec la cavité de la vésicule optique et la cavité neurale. Cela formera in fine l'espace sous-rétinien, et expliquera la continuité des gaines neuro-optiques avec les espaces ventriculaires cérébraux.

Le tissu musculaire intraoculaire du stroma ciliaire, le sphincter constricteur et le dilatateur pupillaire sont issus de la cupule optique d'origine neuroectodermique. Le muscle constricteur ciliaire, lui, est d'origine mésodermique environnante. Les muscles extraoculaires sont dérivés des somites neuroectodermiques, ce qui explique leur innervation dépendante de nerfs crâniens. Comme ils sont issus de somites différents, les nerfs crâniens qui les commandent sont multiples.

La sclère est d'origine mésoectodermique, constituée progressivement par les cellules provenant de la crête neurale céphalique, à l'instar des os de la face.

STRUCTURE, COMPOSITION ET PHYSIODYNAMIQUE

L'œil est la somme de tissus et de milieux de natures particulièrement variées dont chacun possède ses cellules spécifiques et ses propre composantes. Si ses parois sont principalement constituées de collagène et de glycosaminoglycanes, la cornée, la conjonctive/Tenon, le cristallin, l'iris, le corps ciliaire, la rétine, la choroïde ou le vitré se distinguent totalement dans leur structure, leur épaisseur et leur composition (fig. 1-9).

CONJONCTIVE

La conjonctive représente les 4/5es de la surface oculaire. Elle est formée de plusieurs couches cellulaires. À l'extérieur, ses cellules superficielles pavimenteuses partagent la surface avec des cellules caliciformes à mucus. On estime la densité épithéliale autour de 2300 cellules conjonctivales/mm^2 et environ 150 à 300 cellules caliciformes/mm^2 *[108]. Les cellules progénitrices conjonctivales sont localisées principalement aux fornix (culs-de-sac)* [109]. Les couches moyennes pavimenteuses conjonctivales contiennent de nombreux lymphocytes dont la densité varie entre 8 et 165 cellules/mm, majoritairement CD8, et des plasmocytes. On y recense aussi des fibrocytes, des mélanocytes et des cellules de Langerhans.

Au sein de l'épaisseur conjonctivale et aux marges palpébrales se trouvent des glandes lacrymales accessoires. À l'intérieur de l'épithélium conjonctival, les cellules basales sont très adhérentes à leur membrane basale grâce à des protéines d'adhésion. L'épithélium conjonctival possède des glycoprotéines transmembranaires et des canaux qui favorisent les messages et échanges intercellulaires. À sa surface, s'expriment de nombreux récepteurs, dont ceux des hormones stéroïdiennes. Il recouvre un tissu chorial lâche qui est constitué de fibroblastes, et d'une trame de soutien faite de fibres élastiques, de collagènes de types I et III et d'électrolytes. Y cheminent de nom-

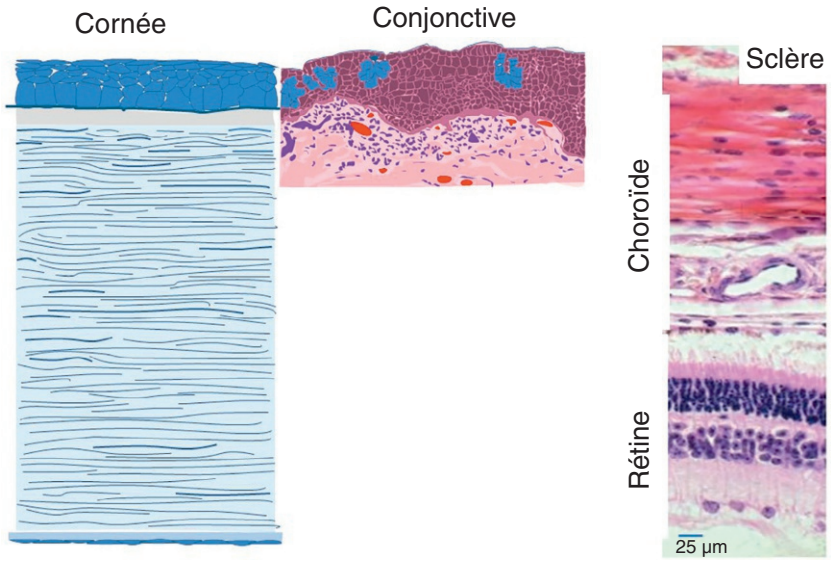


Fig. 1-9 ***Rapport d'épaisseurs entre la cornée, la conjonctive, la sclère et le complexe choriorétinien, représentés à la même échelle.***

breux vaisseaux sanguins issus du réseau ciliaire antérieur, des nerfs végétatifs amyéliniques, des nerfs sensitifs trigéminés et un important réseau lymphatique de tous diamètres. Le diamètre moyen d'un vaisseau sanguin conjonctival et de 30,4 ± 8,4 µm [110], mais 5 % des vaisseaux dépassent 120 µm de diamètre et la moitié mesurent moins de 8 µm. Le flux sanguin conjonctival bulbaire est estimé à 0,50 ± 0,15 mm/s de base. Il augmente d'environ 10 % en cas d'irritation locale [111]. L'instillation d'un composé sur la surface oculaire ne persiste que pour 10 % de son volume initial pendant 2 à 6 minutes, le reste étant éliminé [112]. L'absorption du composé est principalement effectuée dans les culs-de sac conjonctivaux, où s'exerce l'activité la plus intense de transport ionique et hydroélectrolytique [113].

CORNÉE

La cornée externe est le siège des échanges entre le liquide lacrymal et l'épithélium cornéen. Dans les larmes, les substances hydrophiles se solubilisent et sont en contact avec l'épithélium cornéen. À l'opposé, la membrane plasmique des cellules épithéliales, composée de phospholipides, est donc lipophile. La pénétration des substances lipophiles est favorisée. Les cellules épithéliales, agencées en multiples couches comme pour la conjonctive, sont jointes par une jonction serrée, avec des protéines d'adhésion ZO-1 et ZO-2 étanches et continues. Les échanges se font donc principalement par passage actif paracellulaire, transcytose et endocytose médiée par transporteurs. Lorsque l'épithélium est lésé, dans le cadre d'une toxicité iatrogène ou à l'extrême par un ulcère par exemple, le passage des composés devient anormalement passif. L'enchevêtrement du collagène des membranes basale épithéliale et endothéliale (membrane de Descemet) ainsi que la couche de Bowman n'est pas un obstacle à la pénétration cornéenne des composés. Le stroma cornéen, lui, est hydrophile. À la face interne de la cornée, la couche endothéliale laisse passer passivement l'HA vers le stroma au travers de jonctions serrées qui sont discontinues, donc perméables. La pompe osmotique endothéliale attire activement l'HA dans le sens inverse, assurant la déturgescence permanente de la matrice stromale [114]. En vieillissant ou par dysfonction génétique, l'endothélium peut perdre son efficacité de déturgescence.

IRIS

L'iris antérieur est composé de cryptes à la surface desquelles sont disposés des fibroblastes. Leur distribution irrégulière laisse passer les éléments cellulaires du compartiment sanguin dans certaines zones, mais seulement les molécules plasmatiques dans d'autres. Le corps irien, ou stroma, est composé de collagène fibrillaire, de fibroblastes sans mélanine ou avec (chromatophores), de macrophages pigmentés, et parcouru par de nombreux vaisseaux et nerfs. Dans sa partie antérieure périphérique se trouve le muscle dilatateur de l'iris, avec ses myofibrilles disposées en faisceau radiaire. Dans sa partie plus postérieure centrale, on observe le muscle lisse du sphincter irien et ses fibres nerveuses myélinisées. La partie moyenne du stroma est gorgée d'HA. L'iris postérieur est tapissé d'une monocouche cellulaire très pigmentée, unie par de nombreux desmosomes et des jonctions serrées, et qui repose sur une membrane basale. La vascularisation irienne est riche. Elle alimente aussi par un réseau anastomotique le corps ciliaire et la choroïde périphérique. Ses capillaires ne sont pas fenestrés. Le sang veineux chemine dans le corps ciliaire et se jette dans le réseau vortiqueux. Avec le temps, la densité cellulaire irienne et la pigmentation diminuent.

CRISTALLIN

Le cristallin est constitué de fibres épithéliales cristallinienne qui perdent leur noyau et leurs organites dans leur processus de maturation. Celles-ci contiennent une phase protéique de cristallines particulièrement concentrées (0,32 $g.ml^{-1}$) et de protéines chaperonnes qui les préserve de l'agrégation, les *heat shock proteins*. Des protéines filamenteuses, CP49 et CP115, participent au maintien de l'architecture cristalline en lien avec les parois fibrillaires, et filtrent les longueurs d'ondes entre 295 nm et 400 nm, dans les UV.

De nombreux échanges se font entre le cristallin et l'HA afin de satisfaire la balance métabolique des fibres et de gérer le stress oxydant. Ces flux sont possibles grâce aux connexines, dont les aquaporines 0, 1 et 5 [115] ; elles établissent une réseau microtubulaire de canaux transmembranaires intercellulaires. En particulier, les cellules cristalliniennes produisent des composés antioxydatifs circulant, comme la glutathione S-transférase,

les protéines de classes p et a, l'aldolase, le GRP78, la péroxirédoxine. Au cours du vieillissement, l'oxydation locale augmente, les protéines changent de conformation et s'agrègent. Leur phase libre diminue de 12 % par an, ce qui augmente les phénomènes diffractifs [116]. Dans le cas du diabète, le Ca^{2+} et le sorbitol s'accumulent dans le cristallin et précipitent la cataractogenèse. Lorsque les récepteurs aux glucocorticoïdes sont surstimulés, par exemple avec une corticothérapie chronique, le métabolisme des fibres change. Leur prolifération est accélérée, tandis que l'élimination de leurs organites est inhibée. Il se constitue une cataracte polaire postérieure («sous-capsulaire postérieure»).

VITRÉ

Le vitré est un tissu viscoélastique lâche qui remplit la cavité postérieure du globe oculaire. Il se compose principalement d'HA, c'est-à-dire surtout d'eau (entre 98 et 99,7 %), de collagène de type 2, de glycosaminoglycanes dont l'acide hyaluronique (65 à 400 mg/ml) [117]. Il comporte quelques cellules fibroblastiques, les hyalocytes. Il possède des adhérences focales avec les pieds des cellules de Müller qui forment la limitante interne. Il possède une osmolalité autour de 290 mOsm/kg [118]. Il semble que sa composition chez l'humain soit assez différente de celle des animaux couramment disponibles pour l'analyse.

Il agit comme une substance réservoir physiologique, en particulier pour l'oxygène rétinien, le glucose, la vitamine C (acide ascorbique), de nombreuses cytokines, des facteurs de croissance, etc. Il a aussi une fonction d'évacuation des déchets métaboliques des tissus adjacents. Il est composé du spectre général des constituants ioniques, métalliques et protéiques de l'HA ou du sang dans des proportions différentes, mais relativement proportionnelles. Par exemple, sa concentration en glucose augmente au cours de l'hyperglycémie, en lactate au cours de l'ischémie ou des périodes postopératoires, de potassium après le décès. Sa consistance évolue avec l'âge de l'œil. Très cohésif chez l'enfant, il se liquéfie progressivement en son centre tandis que sa périphérie devient plus dense et fibrillaire.

RÉTINE

La rétine comporte deux feuillets : un feuillet neurosensoriel, la rétine neurosensorielle (RNS), et un feuillet pigmentaire, l'épithélium pigmentaire (EP). La RNS est constituée de plusieurs types cellulaires [119] : les photorécepteurs (environ 100 millions) composés de cônes et de bâtonnets, les cellules bipolaires, les cellules horizontales ganglionnaires et associatives et les cellules amacrines. Ce feuillet de RNS est parcouru par les fibres optiques des cellules neurorétiniennes, organisées en plusieurs couches denses et parcourues par les vaisseaux intrarétiniens. Les jonctions endothéliales des capillaires rétiniens sont serrées et ils sont entourés d'une glie variable selon qu'ils sont superficiels ou profonds. Bien plus qu'un support biomécanique à la RNS, les cellules gliales rétiniennes que sont les cellules de Müller, l'astroglie et les cellules microgliales participent à l'homéostasie de la RNS et à son fonctionnement au travers d'échanges intenses. Les cellules de Müller et les photorécepteurs sont liés par des desmosomes et des jonctions adhérentes pour former la «membrane» limitante externe. Leur pieds sont en contact les uns avec les autres, formant la «membrane» limitante interne. La membrane limitante interne représente un obstacle entre le vitré et la RNS [100]. Les barrières à la pénétration transrétinienne des composés ont été exposées dans le paragraphe traitant des fluides.

Les deux principaux facteurs de pénétration transrétinienne d'un composé sont son poids moléculaire et sa lipophilie. La macula possède le privilège d'une zone avasculaire «centrale», d'une disposition anatomique différente du reste de la RNS ainsi que d'un soutien glial spécifique.

Enfin, l'EP, feuillet externe rétinien, est une monocouche de cellules réunies par des jonctions serrées étanches. Il possède de nombreux canaux ioniques lui conférant, à l'instar de l'endothélium cornéen, un rôle de pompe osmotique. Il contient une importante concentration en mélanine et de nombreux organites. En plus de ses fonctions physique et dans la transduction du signal visuel, il joue un rôle intense métabolique, antioxydatif et de phagocytose.

CHOROÏDE

La choroïde possède une structure adaptée à ses quatre principales fonctions : la nutrition rétinienne, sa thermorégulation, l'adaptation positionnelle du point focal maculaire et la production de facteurs de croissance [120]. Son épaisseur physiologique varie entre 300 et 500 µm, diminuant avec l'âge ou certains génotypes, dont celui de la myopie forte. Elle est constituée majoritairement par un réseau vasculaire. On distingue schématiquement deux plans de vaisseaux larges et moyens dans son stroma. Les artères (50-100 µm de calibre) et artérioles choroïdiennes communiquent par des artérioles nourricières et des veinules avec la couche choriocapillaire, la plus interne. La choriocapillaire est faite d'anastomoses hexagonales de capillaires fenestrés. Elle est constituée d'une à deux couches de capillaires périphériques épais de 15–30 µm de diamètre et quatre à cinq couches centrales, organisée en lobules de 300 à 1000 µm de surface avec un drainage veineux centrifuge [121]. La perméabilité de ces capillaires est 50 fois supérieure à celle des capillaires musculaires [122]. Le réseau choriocapillaire est maintenu structurellement par des colonnes collagènes tendues entre son rapport interne, la membrane de Bruch, et son rapport externe, la couche des vaisseaux moyens. La vitesse de circulation choriocapillaire des hématies est réduite au trois-quarts seulement de celle des vaisseaux rétiniens en raison de sa surface cumulée plus vaste. La choroïde est cependant le siège d'une circulation sanguine particulièrement intense. Le flux sanguin total rétinien varie entre 30 et 80 µl/min selon les méthodes de mesure employées [123]. L'OCT-Doppler, qui semble fiable en comparaison avec des mesures expérimentales fiables mais invasives sur primates, propose des valeurs similaires entre 30 et 50 µl/min pour des calibres vasculaires jusqu'à 30 µm. La vitesse artérielle globale des hématies est estimée de 7 à 35 mm/s, tandis que la vitesse intracapillaire des leucocytes est estimée autour de 0,3 à 1,5 mm/s [124]. Les vitesses veineuses varient considérablement selon le calibre luminal. Les flux varient aussi selon l'aire choroïdienne ou choriocapillaire étudiée.

Le stroma choroïdien héberge des mélanocytes, des fibroblastes et les cellules musculaires lisses périvasculaires. La matrice non vasculaire du stroma contient des fibres de collagène, des fibres élastiques et des protéoglycanes de structure au milieu de lacunes lymphatiques. À l'opposé de la choriocapillaire, la couche la plus externe est le réseau suprachoroïdien. Il en contact avec la sclère interne. L'innervation choroïdienne est à la fois vasomotrice, faite de plexus végétatifs ortho- et parasympathiques, et sensorielle trigéminée qui participe aussi à moduler le flux sanguin.

SCLÈRE

La sclère représente 22 % de la paroi du globe oculaire, la cornée complétant le reste. Son épaisseur varie significativement de 300 µm en arrière des insertions musculaires à 1 mm autour du nerf optique. Elle est principalement constituée de collagène 1 organisé en matrice multilamellaire grâce à des glysosaminoglycanes (GAG), de fibres élastiques et de quelques fibroblastes et fibrocytes parfois pigmentés [125]. Avec l'âge, les GAG se densifient et les fibres élastiques de raréfient. La densité en collagène peut diminuer, en particulier dans la forte myopie. La sclère n'est pas un obstacle en soi à la pénétration des composés. Elle permet chez le porc une diffusion passive de composés de grande taille, de son pôle postérieur à la périphérie, principalement dépendante de son épaisseur [126]. La cornée, en comparaison, est 10 fois moins perméable aux molécules de taille moyenne (entre 200 et 1000 kDa) que ne l'est la sclère, et 2 fois moins que la conjonctive [84].

Conclusion

L'œil se décompose en milieux liquides et en milieux solides viscoélastiques dont la structure histologique et biochimique impacte très différemment le comportement pharmacocinétique et pharmacodynamique des composés thérapeutiques. Cela explique pourquoi chaque voie d'administration, chaque posologie, chaque propriété physicochimique d'un composé et chaque quantité administrée d'un agent thérapeutique possèdent une action différente vis-à-vis de chaque tissu oculaire.

1.5. Les transporteurs et leur influence sur la pharmacologie oculaire

F. Behar-Cohen

Généralités

Les mécanismes d'absorption, de distribution et d'excrétion des médicaments font généralement intervenir des transporteurs transmembranaires permettant le passage des molécules au travers des différents compartiments de l'organisme. Ils peuvent favoriser l'entrée dans un compartiment (on parle d'influx), ou au contraire favoriser la sortie (on parle alors d'efflux). L'activité de ces transporteurs peut influencer l'efficacité thérapeutique et/ou la toxicité des médicaments et être impliquée dans des interactions médicamenteuses. Plus de 15 % des gènes du génome humain codent pour environ 4500 transporteurs membranaires. Les transporteurs transmembranaires sont des protéines membranaires qui assurent le passage de xénobiotiques (médicaments) à travers une membrane plasmique ou les membranes des organites intracellulaires. Un transporteur prend en charge plusieurs substrats endogènes ou des xénobiotiques et un substrat peut être transporté par plusieurs transporteurs. Il y a donc une redondance et une faible spécificité par rapport au substrat. Chaque tissu exprime un ensemble de transporteurs qui le caractérisent et reflètent sa fonction. Dans les cellules polarisées, la distribution des transporteurs est fortement régulée et spécifique du pôle apical ou basolatéral.

Les transporteurs de médicaments sont rattachés à deux superfamilles : les transporteurs SLC (*solute carriers*) et les transporteurs ABC (*ATP binding cassette*) (fig. 1-10).

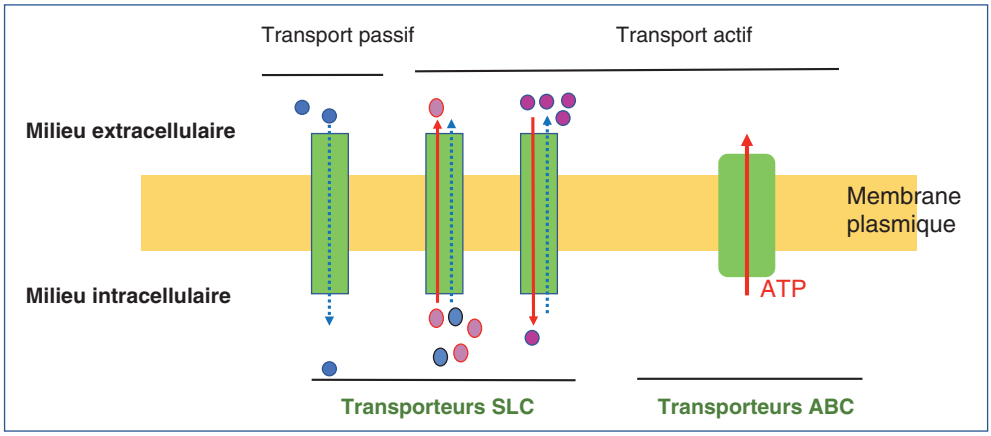


Fig. 1-10 ***Représentation schématique des différents types de transports transmembranaires.***

TRANSPORTEURS SLC

Les SLC assurent une diffusion passive facilitée de molécules hydrophiles, et le transport actif secondaire couplé à des ions ou des métabolites selon leur gradient, soit dans une seule direction (symport), soit dans les deux directions (antiport). Les transporteurs ABC assurent un transport ATP-dépendant.

Les SLC comportent 458 protéines classées en 65 familles [127] (tableau 1-2). Ce sont des transporteurs physiologiques pour les ions, les sucres, des acides aminés, des vitamines, des nucléotides, des métaux, des ions inorganiques, des anions organiques, des oligopeptides et des médicaments, mais qui n'utilisent pas d'ATP. Ces protéines agissent comme des transporteurs facilitateurs passifs ou des transporteurs actifs secondaires au travers des membranes cellulaires. Le transport « facilitant passif » fait référence au passage d'une seule molécule dans une direction thermodynamiquement favorable. Le transport actif secondaire couple le passage de deux substances ou plus. L'un des substrats suit son gradient électrochimique, ce qui fournit l'énergie libre pour entraîner le transport du ou des autres substrats. Ces transporteurs actifs secondaires peuvent être soit des *symporters*, qui transportent leurs substrats dans la même direction, soit des *antiporters*, dans lesquels les substrats traversent la membrane dans des directions opposées.

Les transporteurs OATP, OAT et OCT ont pour substrat des médicaments tels que les statines, les sartans, des antiviraux, le méthotrexate et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Tableau 1-2 – Les différents transporteurs de médicaments de la famille SLC (*solute carriers*) et leurs substrats.

Type de SLC	Nom	Substrat
SLC 1A1	EEAT	Glutamate
SLC 2A1 à 11	GLUT1 à 11	Hexoses
SLC 5A1/A2	SGLT ½	Hexoses
SLC 7As	L, A, N, etc.	Acides aminés
SLC 15A1/A2	PEPT1/T2	Di-tripeptides
SLC 16A1 à 6	MCT1 à 6	Acides carboxyliques
SLC 21As (SLC0)	OATP	Anions organiques
SLC 22As	OAT	Anions organiques
SLC 22As	OCT, OCTN1/2	Cations organiques
SLC 29As	ENT	Nucléosides

TRANSPORTEURS ABC

Les transporteurs ABC utilisent l'ATP comme source d'énergie pour effectuer le transport. La famille des transporteurs ABC humains comprend 48 membres répartis en sept sous-familles. Parmi les transporteurs ABC, les membres des sous-familles ABCB, ABCC et ABCG effluent une large variété de médicaments et de métabolites de médicaments hors des cellules. Le transporteur ABC de médicaments le plus étudié est l'ABCB1, connu sous le nom de protéine 1 de résistance aux médicaments multiples (MDR1) ou de glycoprotéine P (P-gp). ABCB1 induit l'efflux de nombreux médicaments tels que des anticancéreux (doxorubicine, paclitaxel, vincristine), des antibiotiques (érythromycine), des immunosuppresseurs (ciclosporine et tacrolimus), des anti-inflammatoires (dexaméthasone, colchicine), des inhibiteurs calciques (vérapamil), des antalgiques (morphine, oxycodone, méthadone), des antiprotéases du VIH, etc. Certains médicaments inhibent la P-gp tels que le vérapamil, la quinidine, le tamoxifène, la chlorpromazine, le kétoconazole. Il existe par ailleurs des polymorphismes génétiques de la P-gp qui sont responsables de variations pharmacocinétiques.

D'autres transporteurs ABC sont impliqués dans la translocation d'une grande variété de médicaments. Il s'agit notamment des protéines associées à la multirésistance (*multidrug resistance-associated proteins* [MRP] ; membres de la sous-famille ABCC) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP ; ABCG2). Comme leur nom l'indique, ces transporteurs ont été associés à la résistance aux médicaments dans les cellules cancéreuses, où ils sont souvent surexprimés. Cependant, ces transporteurs sont aussi largement exprimés dans les tissus sains. En fonction de la localisation des transporteurs dans ces cellules polarisées, ils peuvent affecter l'élimination des médicaments en faisant passer les médicaments et leurs métabolites des cellules dans la lumière intestinale, la bile ou l'urine, ou encore dans la circulation sanguine.

De plus, MDR1 et BCRP sont tous deux exprimés dans l'endothélium capillaire de la barrière hémato-encéphalique, où ils empêchent l'entrée des médicaments dans le cerveau.

Contrairement aux transporteurs ABC humains, qui sont tous des transporteurs d'efflux, les protéines SLC aident principalement à l'absorption cellulaire des médicaments.

L'effet de l'activité des transporteurs sur la biodisponibilité oculaire des médicaments n'est pas bien compris, même si l'expression des transporteurs oculaires a fait l'objet de nombreuses études. Presque toutes les études sur la pharmacocinétique des médicaments oculaires sont réalisées chez les animaux, principalement chez les lapins et les rongeurs, mais l'expression des transporteurs et la reconnaissance des substrats peuvent différer d'une espèce à l'autre (tableau 1-3).

Tableau 1-3 – La superfamille des protéines ABC*.

Noms	ABCA	ABCB	ABCC	ABCD	ABCE	ABCF	ABCG
Anciens noms	ABC1	MDR P-gp	MRP	ALD	OABP	GCN20	BCRP
Membres	14	11	13	4	1	3	5

* Composée de sept familles de transporteurs dont une cinquantaine de « membres » ont été identifiés.

Transporteurs dans les tissus de la surface oculaire

CORNÉE

Plusieurs transporteurs de médicaments sont présents dans l'épithélium cornéen avec des variations selon les espèces. Chez l'homme, MRP1, 2, 4 et 5 et BSRP, MCT1 et 4 sont présents.

Dans des études chez l'animal, MDR1 et 2 jouent un rôle sur l'efflux de médicaments instillés. L'impact de MDR1 et MDR2 sur la pénétration transcornéeene de l'érythromycine a été déterminé grâce à l'utilisation d'inhibiteurs connus de MDR1 (testostérone, ciclosporine, quinidine et vérapamil), qui augmentent les taux d'érythromycine de 2 à 5 fois dans l'humeur aqueuse [128]. Les taux d'acyclovir sont aussi augmentés par des inhibiteurs de MRP2 et 5, démontrant le rôle d'efflux de ces transporteurs [129]. Tous les analogues de la prostaglandine et leurs formes acides libres sont des substrats de MRP1, MRP2 et MRP5. Le bimatoprost interagit également avec la P-gp. Le bimatoprost et le travoprost auraient une affinité similaire mais plus élevée pour les pompes d'efflux que le latanoprost, suggérant une possibilité de moduler les pompes d'efflux pour augmenter leur biodisponibilité [130].

Peu d'études ont démontré la fonctionnalité des transporteurs d'influx, pourtant exprimés dans l'épithélium de la cornée. La perméabilité de l'acide benzoïque était 12 fois plus élevée dans la direction de l'épithélium vers l'endothélium que dans la direction opposée dans des cornées de lapin isolées. Cette directionnalité, réduite par l'acide valproïque, indique un transport médié par les transporteurs MCT1 et MCT4, détectés dans les cellules épithéliales cornéennes humaines et de lapin. Le transport actif d'acides aminés (L-alanine, L-phényl alanine et L-arginine) et d'acides nucléiques a été démontré dans des cornées isolées, indiquant l'existence probable de transporteurs d'acides aminés fonctionnels [131]. La technologie des promédicaments modifie les médicaments d'origine qui sont des substrats des protéines d'efflux ou pour utiliser un transport d'influx. Une augmentation de 12 fois a par exemple été observée lorsque les transporteurs d'acides aminés et de peptides dans la cornée ont été ciblés pour l'administration du promédicament d'ester dipeptidique du ganciclovir [132].

Cependant, il faut noter que les médicaments ophtalmiques appliqués par voie topique ont une perméabilité passive très faible, suggérant que la modulation des transporteurs d'influx n'a qu'une influence globale mineure sur l'absorption cornéenne des médicaments [133].

CONJONCTIVE

L'expression de MDR1 a été confirmée sur la face apicale de la conjonctive (fig. 1-11). Les substrats de MDR1, la ciclosporine A et le propranolol, ont montré un transport 2 à 9 fois plus élevé dans la direction basolatérale-apicale que dans la direction opposée dans les cellules primaires de conjonctive de lapin. Des transporteurs d'acides aminés et de dipeptides sont également présents dans l'épithélium conjonctival. Une absorption active de L-carnosine a été observée dans des cellules épithéliales conjonctivales primaires de lapin en culture, avec une absorption 5 fois plus élevée à partir du côté apical des cellules, mais la protéine responsable du transport n'a pas été identifiée [134].

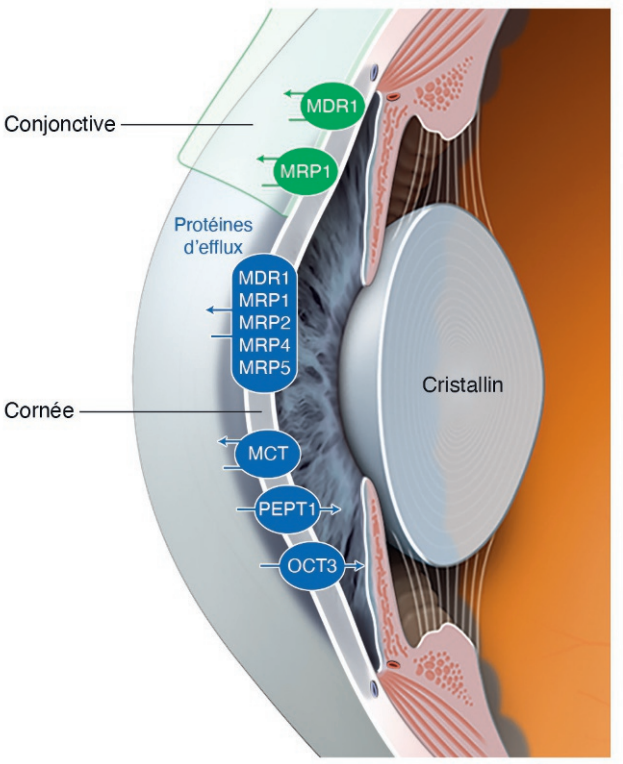


Fig. 1-11 ***Différents transporteurs présents dans la conjonctive et la cornée.***
Les protéines d'efflux MDR1 et MRP1 sont présentes dans la conjonctive, et MDR1 et MRP1, 2, 4 et 5 sont présents dans la cornée. Les transporteurs MCT, PEPT1 et OCT3 sont identifiés dans la cornée.
Source : Cyrille Martinet.

L'impact du transport actif dépend de plusieurs facteurs, tels que l'affinité envers le substrat du médicament (Km), la concentration du médicament dans les larmes ou dans l'humeur aqueuse, le taux de perméation passive du médicament et le niveau d'expression du transporteur.

Dans l'ensemble, l'impact clinique du transport actif sur la perméabilité cornéenne aux médicaments in vivo semble être assez faible.

Transporteurs dans la barrière hémato-aqueuse

La barrière hémato-aqueuse se compose de l'endothélium capillaire de l'iris et des vaisseaux du muscle ciliaire, ainsi que des couches de cellules épithéliales non pigmentées du corps ciliaire et de l'iris postérieur.

Les transporteurs d'efflux (MDR1, MRP) situés au niveau de la membrane apicale de la couche cellulaire de l'épithélium non pigmenté du corps ciliaire participent au maintien de la barrière oculaire (voir chapitre 1.3) (fig. 1-12). Ils empêcheraient les médicaments et autres xénobiotiques qui diffusent à partir des capillaires ciliaires fenêtrés de traverser la couche épithéliale.

Chez le lapin, la distribution dans l'humeur aqueuse de rhodamine 123 administrée par voie intraveineuse a été nettement augmentée par l'administration topique de quinidine, un inhibiteur de MDR1, de manière dose-dépendante [136].

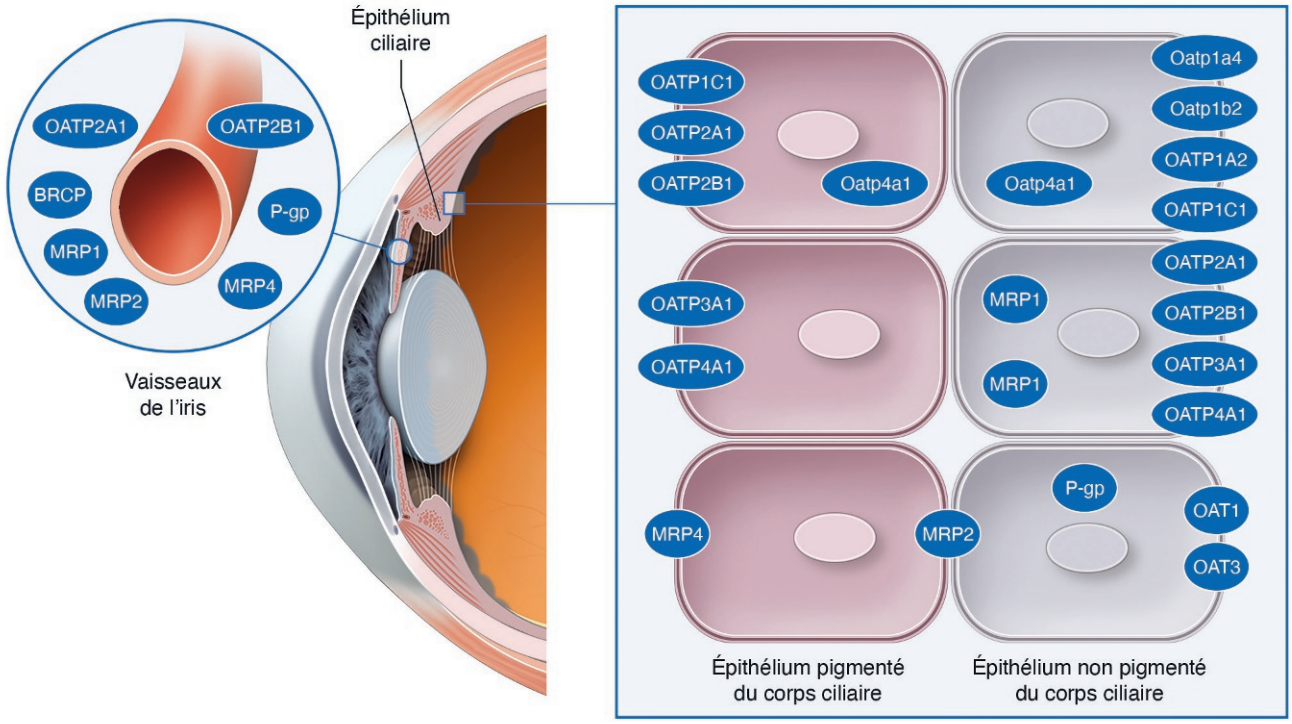


Fig. 1-12 ***Différents transporteurs présents dans l'uvée antérieure.***
EP : épithélium pigmentaire ; ENP : épithélium non pigmenté du corps ciliaire.
Source : Cyrille Martinet.

L'implication de la protéine d'efflux MDR1, prédite par l'utilisation de ses inhibiteurs (quinidine, vérapamil et digoxine), a été confirmée par des études pharmacocinétiques menées sur des rats invalidés génétiquement pour le gène *Mdr1* [137]. D'autres protéines d'efflux sont exprimées et sont actives dans l'épithélium ciliaire, comme cela a été montré par des étude in vitro et ex vivo. En particulier, Mrp2, Mrp4, Bcrp, Oat1 (*organic anion transporter*) et Oat3 sont fonctionnels dans l'épithélium ciliaire non pigmenté et contribuent à la barrière hémato-aqueuse [138].

Des transporteurs d'influx d'anions organiques (OATP) forment une famille de transporteurs d'influx importants pour la pharmacocinétique de médicaments comme les statines et la ripaglidine, car des polymorphismes génétiques dans les gènes codant pour ces protéines sont associés à des variations de réponse aux traitements [139]. Plusieurs types d'OATP (1A2, 1C1, 2B1, 3A1 et 4A1) ont été identifiés dans l'épithélium du corps ciliaire (pigmenté et non pigmenté) chez l'homme, mais leur rôle exact est encore méconnu [140].

Transporteurs dans la rétine neurale

Les transporteurs d'absorption qui pourraient potentiellement affecter l'accumulation des médicaments dans les cellules ont été détectés dans différents types de cellules de la rétine neurale. Chez l'homme, la BCRP (*breast cancer resistant protein*) a été identifiée dans la couche des fibres nerveuses, tandis que MRP1 et MRP5 n'ont pas pu être détectés dans la rétine neurale [141]. L'expression des transporteurs d'anions organiques OATP1A2, OATP1B3 et OATP2B1 et du transporteur de cations organiques OCT3 a été étudiée dans des tissus humains par immunohistochimie [140, 141]. OCT3 est exprimé dans les photorécepteurs et OATP1A2 a été trouvé à la fois dans la membrane plasmique des corps des photorécepteurs dans la couche nucléaire externe et dans la couche nucléaire interne, où il est très probablement exprimé dans le soma des cellules amacrines, ainsi que dans la couche des cellules ganglionnaires. OATP1B3 n'a pas été détecté, mais OATP2B1 a été localisé dans les processus proximaux des cellules amacrines dans la partie la plus interne de la couche nucléaire interne et dans les processus neuronaux de la couche plexiforme interne. Chez le rat, deux orthologues d'OATP1A2, Oatp1a4 et Oatp1a5, ont été détectés dans la couche nucléaire interne et les cellules ganglionnaires ainsi que dans les couches plexiforme interne et des cellules ganglionnaires, respectivement [142]. Le transporteur d'acides aminés neutres, LAT1, est exprimé dans les cellules ganglionnaires et les cellules de la couche nucléaire interne [143].

Les transporteurs de monocarboxylates, ou MCT, sont une famille de transporteurs membranaires plasmiques qui transportent des molécules ayant un groupe carboxylate, telles que le lactate, le pyruvate et les cétones, à travers les membranes biologiques. Le transporteur de monocarboxylate Mct1 a été trouvé dans la rétine neurale des rats, dans les microvillosités des cellules de Müller et dans les segments internes des photorécepteurs, alors que Mct2 a été localisé dans les couches plexiformes interne et externe [144–146]. Ces transporteurs jouent un rôle essentiel dans le métabolisme de la rétine et dans l'homéostasie des micro-environnements contrôlés des différentes couches de la rétine. Leurs rôles dans le transport ou l'accumulation de médicaments ou substances toxiques dans des cellules de la rétine sont peu connus.

Transporteurs dans la barrière hématorétinienne

■ PROTÉINES EXPRIMÉES DANS LES CELLULES CONSTITUANT LES BARRIÈRES

Plusieurs pompes d'efflux ont été caractérisées au niveau de l'endothélium des vaisseaux rétiniens, étant des éléments constituants de la barrière hématorétinienne. Par ailleurs, les transporteurs d'influx basolatéraux pourraient améliorer l'absorption de médicaments substrats de la circulation systémique, et pourraient être ciblés pour délivrer des médicaments pour traiter les maladies de la rétine.

Les données sur l'expression de MDR1 au niveau des barrières hématorétiniennes sont à interpréter en fonction du contexte clinique. Récemment, une étude a été réalisée chez l'homme, utilisant des scanners TEP (tomographie par émission de positons) pour déterminer l'absorption oculaire du vérapamil, un substrat de MDR1 [147]. Si le rôle de MDR1 sur le transport à travers la barrière hématorétinienne est indéniable, sa signification clinique est faible et l'inhibition de MDR1 a un effet moindre sur la distribution rétinienne que sur la distribution cérébrale, tant chez les rongeurs que chez les humains [135] (fig. 1-13).

BCRP ne semble pas avoir une grande influence clinique pour la distribution oculaire des médicaments, car les souris *knockout* Bcrp ou l'inhibition de Bcrp n'ont pas entraîné une augmentation du taux d'entrée d'un substrat étudié de Bcrp, la mitoxantrone [148].

La présence et l'impact des MRP (*multidrug resistance-associated proteins*) au niveau de la barrière hématorétinienne sont plus clairs. La phamacocinétique de la fluorescéine, qui est un substrat des MRP, témoigne de l'importance clinique de ces protéines. La perméabilité de la fluorescéine était d'environ 10^{-5}cm/s dans le sens vitré-sang, alors qu'elle est de 10^{-7} à 10^{-6} cm/s dans le sens opposé chez les singes et les humains [149, 150]. Au

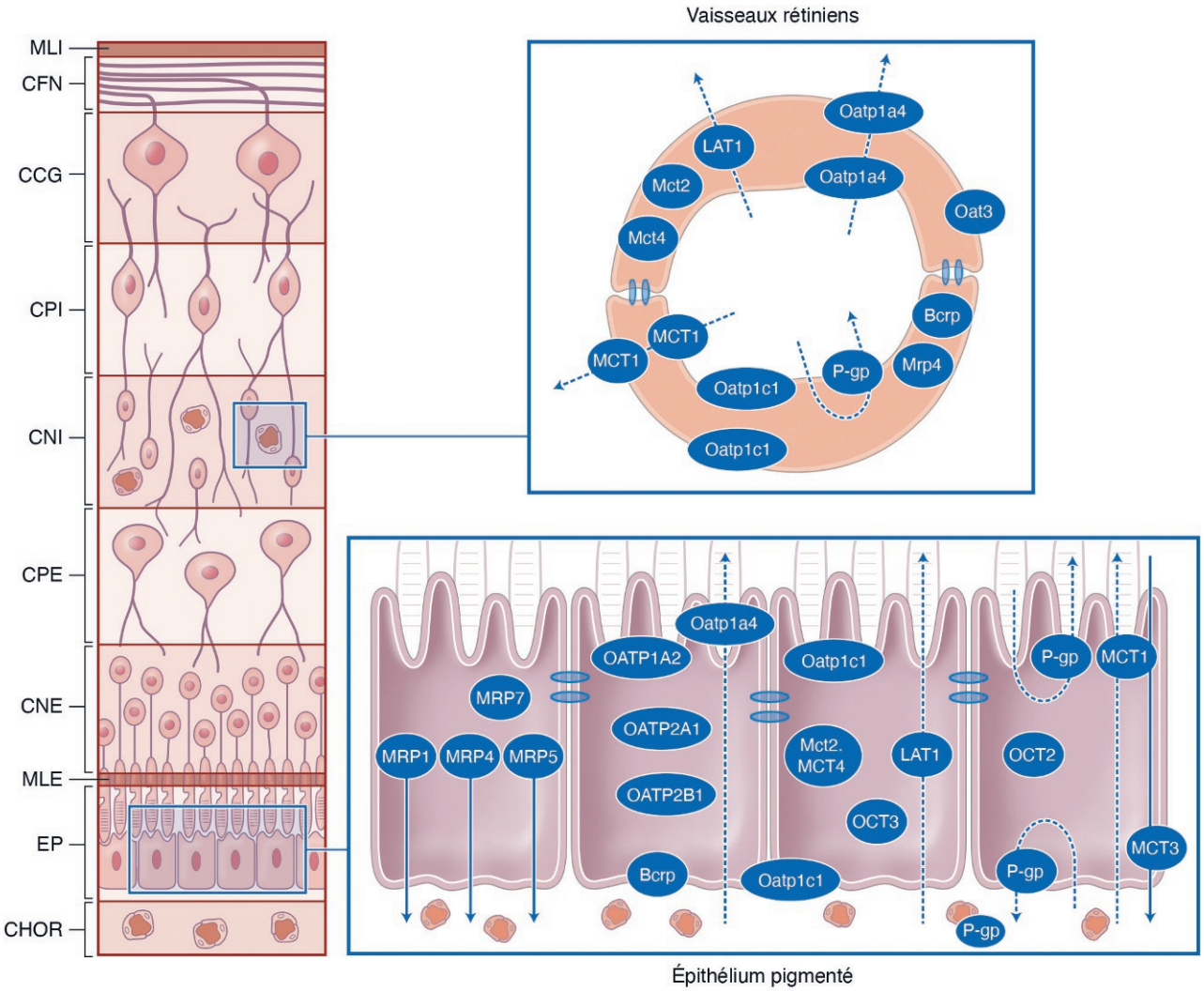


Fig. 1-13 ***Transporteurs connus au niveau de la barrière hématorétinienne interne vasculaire et des cellules de l'épithélium pigmentaire qui constituent la barrière hématorétinienne externe.***
Le sens des flèches indique le sens du transport. Les transporteurs dont la localisation membranaire n'est pas connue sont représentés au niveau intracellulaire. MLI : membrane limitante interne ; CFN : couche des fibres nerveuses ; CCG : couche des cellules ganglionnaire ; CPI : couche plexiforme interne ; CNI : couche nucléaire interne ; CPE : couche plexiforme externe ; CNE : couche nucléaire externe ; MLE : membrane limitante externe ; EP : épithélium pigmentaire de la rétine ; CHOR : choroïde.
Source : Cyrille Martinet, d'après [135].

niveau de la barrière externe, la perméabilité de la fluorésceine est 11,3 fois plus élevée dans le sens rétine-choroïde [151] et cette directionnalité est annulée par le probénécide, un inhibiteur de MRP, indiquant l'expression des transporteurs MRP du côté basolatéral de l'épithélium pigmentaire.

Chez le rongeur, une étude en microcopie confocale a montré que la P-gp et la BCRP étaient exprimées dans les vaisseaux intrarétiniens, mais absentes du pôle basolatéral des cellules de l'épithélium pigmentaire où, en revanche, Mrp1 et Mrp4 étaient localisées. La P-gp, la Bcrp, la Mrp1 et la Mrp4 seraient donc exprimées de manière différentielle au niveau des barrières hématorétiniennes externe et interne, ce qui entraîne une capacité différente de limiter la distribution du substrat dans la rétine [148].

L'activité des transporteurs d'influx sur la perméabilité des médicaments au niveau de la barrière hématorétinienne interne n'est pas aussi bien établie que celle de l'efflux de transport, même si l'absorption médiée par le transporteur pour plusieurs substrats a été identifiée.

Un transport actif, médié par Oct et Oatp1a4 (un orthologue rongeur de l'OATP1A2 humain) respectivement, est suggéré par son expression dans l'épithélium pigmentaire humain. De même, la captation active de la L-leucine, de la L-carnitine et du nicotinate a été attribuée à LAT-1, MCT1 et OCTN2, respectivement [152, 153]. Les niveaux d'expression de LAT1, RFC1, MCT1 et MRP4 sont similaires à ceux rapportés pour les microvaisseaux de la barrière hémato-encéphalique humaine, tandis que les autres transporteurs ont des taux inférieurs au seuil de détection dans le cerveau. En revanche, le niveau d'expression des transporteurs d'efflux MDR1 et BCRP était beaucoup plus élevé dans la barrière hémato-encéphalique [154].

ÉVALUATION DE L'IMPACT DU TRANSPORT ACTIF AU NIVEAU DE LA BARRIÈRE HÉMATORÉTINIENNE

L'impact clinique et pharmacocinétique de l'activité des transporteurs rétinien n'est pas encore éclairci. En général, on peut supposer que les transporteurs auraient un impact moindre sur l'élimination du médicament après une administration intravitréenne, car les concentrations de médicament sont relativement élevées et peuvent saturer le transport actif. Les concentrations de médicament étant beaucoup plus faibles dans le sang, les transporteurs peuvent avoir une plus grande influence sur la perméabilité dans la direction choroïde-rétine.

Il est important de noter qu'en plus de sa fonction de barrière, l'épithélium pigmentaire (EP) lui-même est une cible médicamenteuse et les protéines efflux exprimées à sa surface peuvent avoir un impact significatif sur l'exposition aux médicaments de l'EP, même si l'impact sur la distribution globale des médicaments dans le segment oculaire postérieur serait faible.

En effet, les protéines d'efflux à la surface de l'EP peuvent avoir un impact majeur sur l'exposition au médicament dans l'EP en limitant l'accès au médicament et/ou en améliorant son élimination du compartiment de l'EP. Le taux de transport actif peut ainsi définir si le médicament atteint sa cible dans l'EP. Les meilleurs candidats pour traiter les maladies de la rétine ne doivent pas être transportés par les protéines d'efflux, car celles-ci peuvent affecter l'exposition du médicament dans l'EP lors d'une administration systémique ou intravitréenne. Par exemple, la spironolactone administrée par voie systémique est une cible connue de la P-gp.

Lors de la conception et de la sélection des médicaments candidats optimaux, il est important de rechercher s'ils sont des substrats des transporteurs d'influx ou d'efflux. Les médicaments cationiques lipophiles augmentent les transporteurs d'influx au niveau de la barrière hématorétinienne.

Pharmacogénétique des transporteurs oculaires

De nombreuses protéines de transport sont associées à des maladies rares, qui sont causées par des mutations affectant l'activité d'un transporteur. Des mutations dans le gène *ABCA4* provoquent la forme la plus courante de la maladie de Stargardt ainsi que d'autres maladies cécitantes affectant la rétine [155]. Des mutations du gène *MRP6* ont été associées au pseudoxanthome élastique, une maladie héréditaire rare qui peut se compliquer de pathologie maculaire [156]. Des mutations dans le gène codant le transporteur de sodium, *SLC4A11*, ont été liées à la dystrophie endothéliale héréditaire congénitale et à la dystrophie de Fuchs [157, 158].

Outre les mutations pathogènes, de nombreux polymorphismes de transporteurs sont connus, mais l'impact sur le traitement médicamenteux n'est pas encore bien caractérisé pour la majorité d'entre eux. Pourtant, certains variants cliniquement importants ont été identifiés, comme le polymorphisme OATP1B1 521T b C (SLCO1B1*5) qui est associé à des effets indésirables dans le traitement par statine [159].

En plus d'affecter l'exposition systémique, les polymorphismes des transporteurs peuvent affecter les concentrations tissulaires. L'effet des polymorphismes de MRP4 sur la réponse au latanoprost qui est utilisé comme traitement du glaucome a été étudié récemment. Les porteurs d'un variant génétique de MRP4 (rs11568658) présentent une pression intraoculaire significativement plus faible après un traitement au latanoprost, ce qui indique que MRP4 influe sur l'absorption du latanoprost [160]. De même, des variants génétiques d'OATP2A1 (rs4241366) et de MDR1 (3435c N T, rs1045642) sont associés à l'abaissement de la pression intraoculaire après instillation de latanoprost chez les patients atteints de glaucome [161].

Les polymorphismes peuvent également entraîner des effets indésirables, comme le montrent certains polymorphismes MRP2 qui ont été associés à la toxicité du méthotrexate [162]. La toxicité intestinale du melphalan, utilisé pour traiter le rétinoblastome pédiatrique, peut être majorée par un polymorphisme LAT1 [163].

Conclusion

De nombreux médicaments ophtalmiques sont connus pour interagir avec les transporteurs de médicaments, mais l'implication sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des médicaments oculaires dépend de l'expression et de la localisation des transporteurs au niveau des barrières, qui peuvent être modifiées par les pathologies.

À ce jour, l'existence des transporteurs facilitant ou limitant le passage des médicaments au travers des barrières oculaires est peu prise en compte dans la réponse thérapeutique. Pourtant, une connaissance plus poussée permettrait d'adapter les traitements et de mieux comprendre certaines réponses thérapeutiques.

1.6. Rôle de la mélanine dans la pharmacologie oculaire

F. Behar-Cohen

L'essentiel

- La mélanine est abondante dans les tissus oculaires de l'uvée, de la choroïde et dans les cellules de l'épithélium pigmentaire.
- La mélanine est un polyanion qui lie des substances toxiques et certains médicaments.
- La rétention des médicaments par la mélanine dans les mélanosomes influe sur la concentration de leurs formes libres actives.
- Des effets prolongés, retardés ou des pics d'activité des médicaments peuvent être observés.
- Des effets différentiels des médicaments selon la couleur de l'iris peuvent survenir.
- L'accumulation de substances toxiques ou de médicaments dans les mélanosomes peut induire une toxicité à long terme, dont les mécanismes restent mal compris.

Introduction

La mélanine est un pigment polyanionique qui colore les phanères et les yeux. La neuromélanine, de structure chimique très proche, est produite dans des neurones de la substantia nigra dans le système nerveux central. Certains médicaments et produits chimiques se lient à la mélanine et à la neuromélanine, et sont retenus dans les cellules pigmentaires pendant de longues périodes. C'est un mécanisme de protection des neurones contre les substances toxiques. Cependant, la rétention prolongée et importante dans les cellules pigmentées du système nerveux central de pesticides, métaux, solvants et d'autres produits chimiques a été incriminée dans la pathogenèse de maladies neurodégénératives et en particulier dans la maladie de Parkinson [164].

Au niveau oculaire, des médicaments peuvent s'accumuler dans les tissus pigmentés, au niveau des cellules de l'uvée (iris, corps ciliaire, choroïde), dans l'épithélium pigmentaire (EP) et dans les mélanocytes oculaires du fait de leur liaison à la mélanine très abondante dans ces cellules. Cette accumulation a des conséquences sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique oculaire après administration locale ou systémique des médicaments.

Des études comparatives ont démontré que de nombreux médicaments atteignent des niveaux de 1 à 2 ordres de grandeur plus élevés dans les tissus pigmentés que dans les tissus d'animaux non pigmentés [165]. De plus, la liaison à la mélanine est souvent associée à une rétention prolongée du médicament dans les tissus pigmentés, associée à des effets prolongés ou retardés des médicaments.

Mélanine

La mélanine oculaire est synthétisée dans deux types de cellules d'origine développementale différente : les cellules épithéliales, dérivées du neuroectoderme, et les mélanocytes uvéaux (stroma de l'iris, stroma ciliaire et choroïde) qui dérivent de la crête neurale. Les tissus oculaires contiennent des concentrations extrêmement élevées de mélanine, sous forme d'eumélanine brun-noir et de phéomélanine jaune orangé (fig. 1-14 et 1-15). Les deux molécules sont issues de réactions enzymatiques à partir de tyrosine et de L-DOPA. Le ratio entre eumélanine et phéomélanine dépend de l'activité de la tyrosinase et des concentrations de tyrosine et de cystéine. Dans les tissus oculaires, l'eumélamine est largement majoritaire par rapport à la phéomélanine (fig. 1-16).

L'absorption de la lumière est la fonction la plus importante de la mélanine dans l'œil. Elle absorbe efficacement les photons de l'ultraviolet (UV) à l'infrarouge, protégeant ainsi de l'excès de lumière et de la réflexion postérieure de la sclère par absorption dans la choroïde. La deuxième fonction de la mélanine est une action antioxydante en piégeant les radicaux libres réactifs (oxydants ou réducteurs), mais aussi en inhibant la génération de radicaux libres oxygénés par la chélation des ions métalliques. Des niveaux significatifs de certains métaux, tels que Ca, Cu, Fe et Zn, s'accumulent en effet dans les mélanosomes de l'EP et de l'uvée, ce qui suggère un rôle régulateur important de la mélanine dans l'homéostasie cellulaire des métaux [166].

L'âge affecte la teneur en mélanine de l'œil. D'après des études épidémiologiques, une diminution de la mélanine est observée dans l'EP vieillissant. En outre, le vieillissement, l'exposition à la lumière et le photoblanchiment altèrent les propriétés antioxydantes de la mélanine, au point que la mélanine devient un pro-oxydant, en particulier quand elle se combine avec la lipofuscine pour former de la mélanolipofuscine [167].

Interactions entre médicament et mélanine

Toutes les molécules basiques et lipophiles peuvent se lier à la mélanine. La liaison des médicaments à l'eumélanine est une combinaison d'interactions électrostatiques et hydrophobes

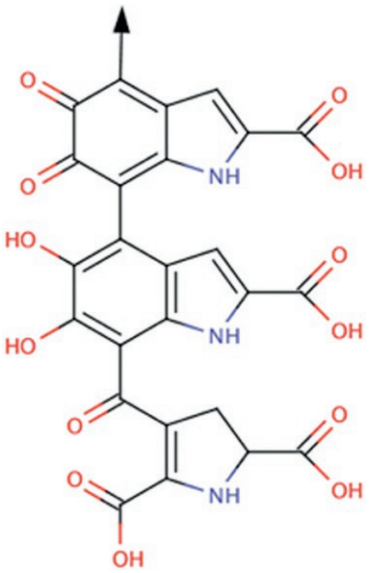


Fig. 1-14 *Structure chimique de l'eumélanine.*

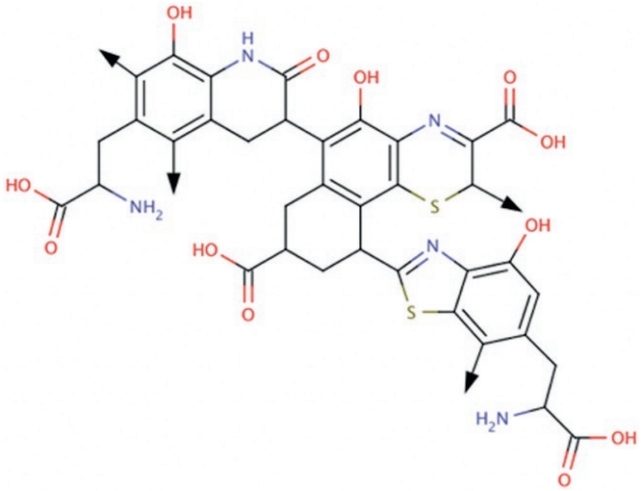


Fig. 1-15 *Structure chimique de la phéomélanine.*

assez peu spécifiques qui dépendent du pH [165]. La fixation des médicaments à la mélanine peut augmenter significativement leurs concentrations (différences de 1 à 3 ordres de grandeur) dans les tissus pigmentés par rapport aux tissus non pigmentés. Dans certains cas, la rétention (par exemple chloroquine ou brimonidine) et la durée d'action du médicament (par exemple atropine) peuvent changer radicalement dans les tissus pigmentés (allongé de semaines ou plusieurs mois). La liaison à la mélanine prolonge les concentrations de médicament libre dans les cellules de l'EP d'autant plus que sa perméabilité membranaire est faible, ce qui démontre qu'il existe une interaction entre la perméabilité de la membrane plasmique et la liaison à la mélanine. Une rétention longue avec une élimination lente de la chloroquine sont observées car sa perméabilité membranaire est faible. La chloroquine est ainsi retenue dans les tissus oculaires pigmentés pendant des mois. Seule une fraction mineure (< 1 %) de la chloroquine est sous forme libre dans les cellules de l'EP. D'après les simulations, l'interaction entre la liaison à la mélanine et les autres processus de transport dans les cellules détermine le profil de concentration du médicament libre dans les cellules. Cette interaction peut expliquer le fort impact de la liaison de la mélanine sur les concentrations de timolol et de chloroquine dans les tissus pigmentés in vivo [168, 169].

Conséquences de la liaison à la mélanine sur la pharmacocinétique des médicaments

Les premières études rapportant des différences dans les effets pharmacologiques des médicaments oculaires chez les animaux pigmentés et albinos ont été publiées dans les années 1970. Salazar et Patil [170] ont étudié la réponse de la pupille à l'atropine administrée par voie topique chez des lapins albinos et pigmentés. La mydriase durait significativement plus longtemps chez les animaux pigmentés (demi-vie de 96 heures et 43 heures chez les animaux pigmentés et albinos, respectivement). De même, des réponses différentes à la pilocarpine [171] et au timolol [172] administrés par voie topique ont été rapportées chez les animaux albinos et pigmentés. Le myosis était plus durable chez les animaux pigmentés alors que l'effet du timolol était réduit chez les animaux pigmentés. De même, un pic d'activité est observé une heure après instillation du timolol chez les patients à iris clair, mais pas chez les sujets à iris foncé [173]. Ces résultats suggèrent que, dans le cas de l'atropine et de la pilocarpine, l'effet du médicament est prolongé par le réservoir intracellulaire de médicament lié à la mélanine dans les cellules pigmentées qui entraîne une élimination plus lente. La fraction liée à la mélanine est lentement libérée et le médicament libre peut ainsi atteindre sa cible pharmacologique après un certain temps. Dans le cas du timolol, la liaison à la mélanine diminue les concentrations de médicament libre, conduisant à une réponse pharmacodynamique réduite. Cela souligne l'importance de l'interaction entre la pharmacocinétique et la pharmacodynamique in vivo, et justifie de réaliser les études pharmacocinétiques oculaires sur des animaux non albinos.

Effets indésirables de la liaison à la mélanine des médicaments

De nombreux médicaments, administrés par voie systémique, comme la chloroquine, la chlorpromazine, la thioridazine et le tamoxifène, ont une forte affinité pour la mélanine et peuvent présenter une toxicité oculaire, en particulier rétinienne [174], mais il n'est pas démontré de façon formelle que leur toxicité oculaire résulte de leur liaison à la mélanine [175]. Les résultats d'études portant sur de nombreux médicaments se liant à la mélanine, tels que les antipsychotiques phénothiazines (chlorpromazine et thioridazine), les antibiotiques de type quinolone (ciprofloxacine, ofloxacine et lomefloxacine)

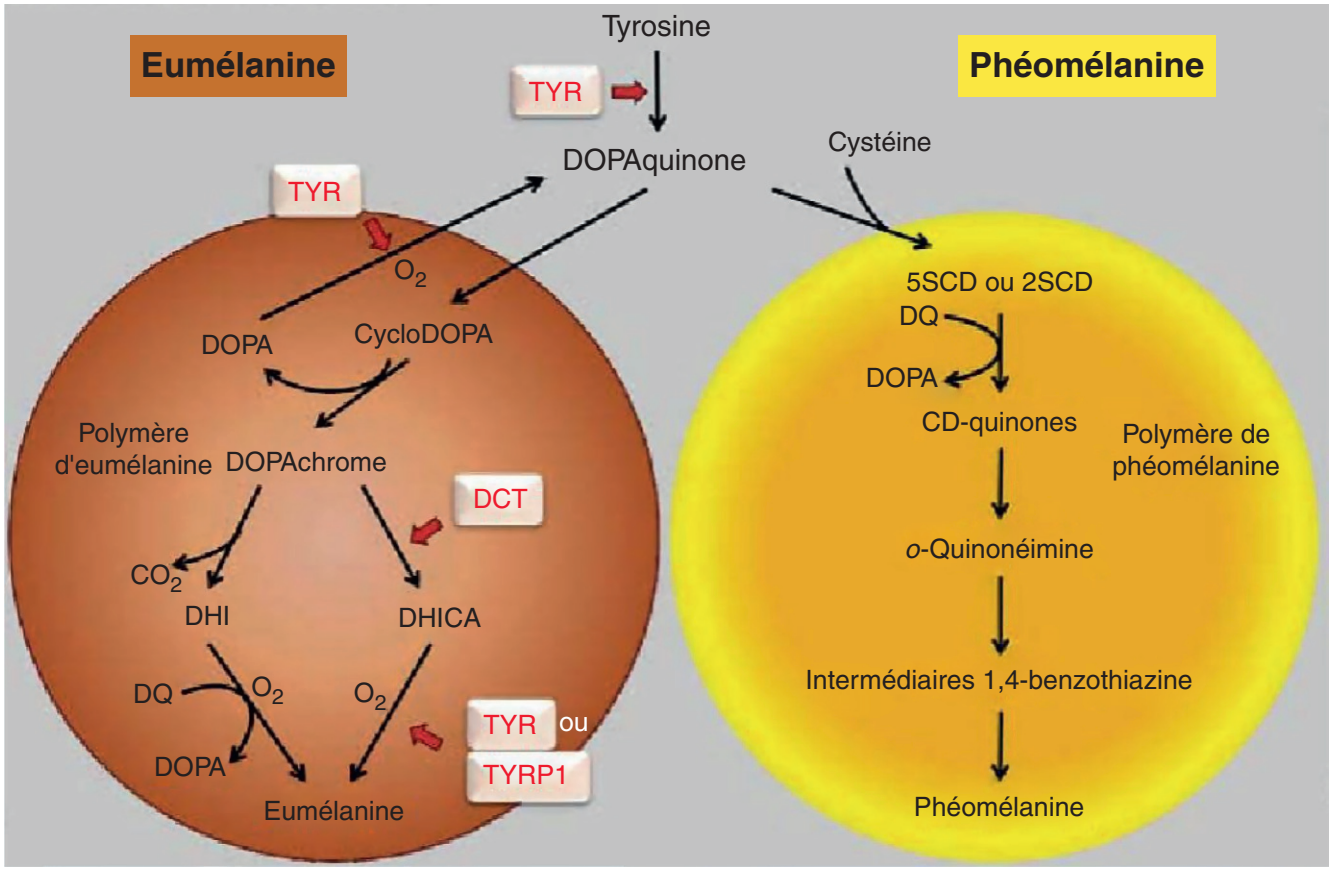


Fig. 1-16 ***Biosynthèse des mélanines à l'intérieur du mélanosome.***
Sous le contrôle d'enzymes oxydatives telles que la tyrosinase (TYR) qui transforme la tyrosine en dopaquinone, précurseur des mélanines. DCT : DOPAchrome tautomérase ; Tyr : tyrosinase ; TYRP : *tyrosinase related protein 1*.

et les antipaludéens (chloroquine et hydroxychloroquine), ne sont pas formels ni toujours cohérents, ce qui suggère que de nombreuses propriétés physicochimiques des médicaments, la durée de l'exposition au médicament et le type de tissu cible peuvent influer sur la toxicité. Afin de clarifier le rôle de la liaison à la mélanine dans la toxicité oculaire, des études comparatives avec des modèles animaux et cellulaires avec différentes teneurs en mélanine ont été réalisées. Par exemple, Zemel et al. [176] ont étudié la toxicité rétinienne induite par la gentamicine chez des animaux albinos et pigmentés, montrant que la mélanine oculaire protégeait l'œil contre les effets toxiques de la gentamicine en réduisant les niveaux de gentamicine libre dans la rétine.

Alors que la toxicité de la chloroquine est plus importante dans des cellules de l'EP primaires pigmentées que dans des cellules de l'EP non pigmentées en culture [177], ces résultats n'ont pas été confirmés dans des études in vivo [178]. Pour les antipaludéens, la liaison à la mélanine affecterait l'activité lysosomale des cellules de l'EP, interférant avec les fonctions de piégeur de métaux et de radicaux libres, et entraînant ainsi des conséquences délétères indirectes sur la fonction rétinienne [179].

Un autre mécanisme potentiel de toxicité lié à la liaison des médicaments à la mélanine est la phototoxicité. Les réactions phototoxiques se produisent lorsque le médicament absorbe la lumière, provoquant des dommages cellulaires en induisant une génération d'espèces réactives de l'oxygène et un stress oxydatif dans les cellules, comme les quinolones, la chlorpromazine ou l'oxytétracycline [180, 181]. Ces mécanismes ont davantage été démontrés dans les mélanocytes cutanés exposés aux radiations UV que dans les cellules pigmentées oculaires.

Conclusion

La liaison des médicaments à la mélanine est un facteur important qui doit être pris en compte dans la pharmacocinétique et la conception de stratégies d'administration de médicaments. La liaison de la mélanine peut conduire à l'accumulation du médicament dans l'épithélium pigmentaire, la choroïde, et l'iris et le corps ciliaire, et à la prolongation des effets du médicament lorsque celui-ci est libéré progressivement du dépôt de mélanine, à des pics d'activité, à des activités réduites ou encore à une toxicité. Des travaux sont menés pour utiliser la liaison à la mélanine comme une méthode de prolongation des effets des médicaments oculaires [182].

Bibliographie

Les références peuvent être consultées en ligne à l'adresse suivante : http://www.em-consulte.com/e-complement/477020.

Bibliographie

1.1. Rappels anatomiques généraux

[1] Kishore C, Supriya RD, Dhananjay P, Mitra KM. Eye : anatomy, physiology and barriers to drug delivery. In: Mitra KM, editor. Ocular transporters and receptors. Woodhead Publishing Limited; 2013.
[2] Gonzalez G, Sasamoto Y, Ksander BR, et al. Limbal stem cells : identity, developmental origin, and therapeutic potential. Wiley Interdiscip Rev. Dev Biol 2018;7.
[3] Yi X, Wang Y, Yu FS. Corneal epithelial tight junctions and their response to lipopolysaccharide challenge. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000;41:4093–100.
[4] DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. J Cataract Refract Surg 2011;37:588–98.
[5] Dua HS, Faraj LA, Said DG, et al. Human corneal anatomy redefined : a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). Ophthalmology 2013;120:1778–85.
[6] Dartt DA. Regulation of mucin and fluid secretion by conjunctival epithelial cells. Prog Retin Eye Res 2002;21:555–76.
[7] Tiffany JM. The normal tear film. Dev Ophthalmol 2008;41:1–20.
[8] Cher I. Fluids of the ocular surface : concepts, functions and physics. Clin Exp Ophthalmol 2012;40:634–43.
[9] Awwad S, Mohamed Ahmed AHA, Sharma G, et al. Principles of pharmacology in the eye. Br J Pharmacol 2017;174:4205–23.
[10] Pietrowska K, Dmuchowska DA, Krasnicki P, et al. Analysis of pharmaceuticals and small molecules in aqueous humor. J Pharm Biomed Anal 2018;159:23–36.
[11] Tomi M, Hosoya K. The role of blood-ocular barrier transporters in retinal drug disposition : an overview. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2010;6:1111–24.
[12] Maurice DM. Drug delivery to the posterior segment from drops. Surv Ophthalmol 2002;47(Suppl 1):S41–52.
[13] Fields MA, Del Priore LV, Adelman RA, et al. Interactions of the choroid, Bruch's membrane, retinal pigment epithelium, and neurosensory retina collaborate to form the outer blood-retinal-barrier. Prog Retin Eye Res 2020;76, 100803.
[14] Díaz-Coránguez M, Ramos C, Antonetti DA. The inner blood-retinal barrier : Cellular basis and development. Vision Res 2017;139:123–37.
[15] Daruich A, Matet A, Moulin A, et al. Mechanisms of macular edema : Beyond the surface. Prog Retin Eye Res 2018;63:20–68.
[16] Bishop PN. Structural macromolecules and supramolecular organisation of the vitreous gel. Prog Retin Eye Res 2000;19:323–44.

1.2. Vascularisation de l'œil

[17] Ducasse A, Larré I. Anatomie et vascularisation de l'orbite. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris). Ophtalmologie 2020. 21-006-A-10.
[18] Campbell JP, Zhang M, Hwang TS, et al. Detailed vascular anatomy of the human retina by projection-resolved optical coherence tomography angiography. Sci Rep 2017;7:42201.
[19] Kur J, Newman EA, Chan-Ling T. Cellular and physiological mechanisms underlying blood flow regulation in the retina and choroid in health and disease. Prog Retin Eye Res 2012;31(5):377–406.
[20] Yu DY, Yu PK, Cringle SJ, et al. Functional and morphological characteristics of the retinal and choroidal vasculature. Prog Retin Eye Res 2014;40:53–93.
[21] Runkle EA, Antonetti DA. The blood-retinal barrier : structure and functional significance. Methods Mol Biol 2011;686:133–48.
[22] Wilkinson C, Hinton D, Sadda SriniVas, et al. Retinal and choroidal vasculature : retinal oxygenation. In: Retina. 5th Ed. Elsevier; 2013. p. 433–46.
[23] Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. Prog Retin Eye Res 2010;29:144–68.
[24] Kutoglu T, Yalcin B, Kocabiyik N, et al. Vortex veins : anatomic investigations on human eyes. Clin Anat 2005;18(4):269–73.
[25] Borrelli E, Sarraf D, Freund KB, et al. OCT angiography and evaluation of the choroid and choroidal vascular disorders. Prog Retin Eye Res 2018;67:30–55.
[26] Spaide RF. Choroidal blood flow : Review and potential explanation for the choroidal venous anatomy including the vortex vein system. Retina 2020;40(10):1851–64.
[27] Reiner A, Fitzgerald MEC, Del Mar N, et al. Neural control of choroidal blood flow. Prog Retin Eye Res 2018;64:96–130.

1.3. Barrières oculaires

[28] Mölzer C, Heissigerova J, Wilson HM, et al. Immune privilege : the microbiome and uveitis. Front Immunol 2020;11, 608377.
[29] Gawdi R, Emmady PD. Physiology, blood brain barrier. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
[30] Pflugfelder SC, Stern ME. Biological functions of tear film. Exp Eye Res 2020;197, 108115.
[31] Flanagan JL, Willcox MDP. Role of lactoferrin in the tear film. Biochimie 2009;91(1):35–43.
[32] Chang R, Ng TB, Sun WZ. Lactoferrin as potential preventative and adjunct treatment for COVID-19. Int J Antimicrob Agents 2020;56(3), 106118.
[33] Yoshida Y, Ban Y, Kinoshita S. Tight junction transmembrane protein claudin subtype expression and distribution in human corneal and conjunctival epithelium. Invest Ophthalmol Vis Sci 2009;50(5):2103–8.
[34] El Sanharawi M, Kowalczuk L, Touchard E, et al. Protein delivery for retinal diseases : from basic considerations to clinical applications. Prog Retin Eye Res 2010;29(6):443–65.
[35] Kim SH, Csaky KG, Wang NS, Lutz RJ. Drug elimination kinetics following subconjunctival injection using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. Pharm Res 2008;25(3):512–20.
[36] Ramsay E, Del Amo EM, Toropainen E, et al. Corneal and conjunctival drug permeability : Systematic comparison and pharmacokinetic impact in the eye. Eur J Pharm Sci 2018;119:83–9.
[37] Bron AJ, Argüeso P, Irkec M, Bright FV. Clinical staining of the ocular surface : mechanisms and interpretations. Prog Retin Eye Res 2015;44:36–61.
[38] Moiseev RV, Morrison PWJ, Steele F, Khutoryanskiy VV. Penetration enhancers in ocular drug delivery. Pharmaceutics 2019;11(7):321.
[39] Ragg S, Key M, Rankin F, WuDunn D. The effect of molecular weight on passage of proteins through the blood-aqueous barrier. Invest Ophthalmol Vis Sci 2019;60(5):1461–9.
[40] Lee J, Pelis RM. Drug transport by the blood-aqueous humor barrier of the eye. Drug Metab Dispos Biol Fate Chem 2016;44(10):1675–81.
[41] Ambati J, Canakis CS, Miller JW, et al. Diffusion of high molecular weight compounds through sclera. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000;41(5):1181–5.
[42] Olsen TW, Aaberg SY, Geroski DH, Edelhauser HF. Human sclera : thickness and surface area. Am J Ophthalmol 1998;125(2):237–41.
[43] Nicoli S, Ferrari G, Quarta M, et al. Porcine sclera as a model of human sclera for in vitro transport experiments : histology, SEM, and comparative permeability. Mol Vis 2009;15:259–66.
[44] Prausnitz MR, Noonan JS. Permeability of cornea, sclera, and conjunctiva : a literature analysis for drug delivery to the eye. J Pharm Sci 1998;87(12):1479–88.
[45] Miao H, Wu BD, Tao Y, Li XX. Diffusion of macromolecules through sclera. Acta Ophthalmol (Copenh) 2013;91(1):e1–6.
[46] Anderson OA, Jackson TL, Singh JK, et al. Human transscleral albumin permeability and the effect of topographical location and donor age. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008;49(9):4041–5.
[47] Pallikaris IG, Kymionis GD, Ginis HS, et al. Ocular rigidity in patients with age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 2006;141(4):611–5.
[48] Olsen TW, Edelhauser HF, Lim JI, Geroski DH. Human scleral permeability. Effects of age, cryotherapy, transscleral diode laser, and surgical thinning. Invest Ophthalmol Vis Sci 1995;36(9):1893–903.
[49] Jackson TL, Hussain A, Hodgetts A, et al. Human scleral hydraulic conductivity : age-related changes, topographical variation, and potential scleral outflow facility. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006;47(11):4942–6.
[50] Guo P, Miao Y, Jing Y, et al. Changes in collagen structure and permeability of rat and human sclera after crosslinking. Transl Vis Sci Technol 2020;9(9):45.
[51] Bill A. The drainage of albumin from the uvea. Exp Eye Res 1964;3:179–87.

[52] Pino RM, Essner E. Permeability of rat choriocapillaris to hemeproteins. Restriction of tracers by a fenestrated endothelium. J Histochem Cytochem 1981;29(2):281–90.
[53] Shimomura Y, Hirata A, Ishikawa S, Okinami S. Changes in choriocapillaris fenestration of rat eyes after intravitreal bévacizumab injection. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2009;247(8):1089–94.
[54] Kim SA, Kim SJ, Choi YA, et al. Retinal VEGFA maintains the ultrastructure and function of choriocapillaris by preserving the endothelial PLVAP. Biochem Biophys Res Commun 2020;522(1):240–6.
[55] Booij JC, Baas DC, Beisekeeva J, et al. The dynamic nature of Bruch's membrane. Prog Retin Eye Res 2010;29(1):1–18.
[56] Nakanishi M, Grebe R, Bhutto IA, et al. Albumen transport to Bruch's membrane and RPE by choriocapillaris caveolae. Invest Ophthalmol Vis Sci 2016;57(4):2213–24.
[57] Hussain AA, Starita C, Hodgetts A, Marshall J. Macromolecular diffusion characteristics of ageing human Bruch's membrane : implications for age-related macular degeneration (AMD). Exp Eye Res 2010;90(6):703–10.
[58] Cheruvu NPS, Kompella UB. Bovine and porcine transscleral solute transport : influence of lipophilicity and the Choroid-Bruch's layer. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006;47(10):4513–22.
[59] Takeuchi A, Kricorian G, Yao XY, et al. The rate and source of albumin entry into saline-filled experimental retinal detachments. Invest Ophthalmol Vis Sci 1994;35(11):3792–8.
[60] Ramsay E, Hagström M, Vellonen KS, et al. Role of retinal pigment epithelium permeability in drug transfer between posterior eye segment and systemic blood circulation. Eur J Pharm Biopharm 2019 ;143:18–23.
[61] Bruban J, Glotin AL, Dinet V, et al. Amyloid-beta(1-42) alters structure and function of retinal pigmented epithelial cells. Aging Cell 2009 ;8(2):162–77.
[62] Miyamoto N, de Kozak Y, Normand N, et al. PlGF-1 and VEGFR-1 pathway regulation of the external epithelial hemato-ocular barrier. A model for retinal edema. Ophthalmic Res 2008 ;40(3-4):203–7.
[63] Rothschild PR, Salah S, Berdugo M, et al. ROCK-1 mediates diabetes-induced retinal pigment epithelial and endothelial cell blebbing : Contribution to diabetic retinopathy. Sci Rep 2017 ;7(1):8834.
[64] Omri S, Omri B, Savoldelli M, et al. The outer limiting membrane (OLM) revisited : clinical implications. Clin Ophthalmol Auckl NZ 2010 ;4:183–95.
[65] Takeuchi A, Kricorian G, Marmor MF. Albumin movement out of the subretinal space after experimental retinal detachment. Invest Ophthalmol Vis Sci 1995 ;36(7):1298–305.
[66] Antcliff RJ, Hussain AA, Marshall J. Hydraulic conductivity of fixed retinal tissue after sequential excimer laser ablation : barriers limiting fluid distribution and implications for cystoid macular edema. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960 2001 ; 119(4) : 539-44.
[67] Tso MO, Shih CY. Experimental macular edema after lens extraction. Invest Ophthalmol Vis Sci 1977 ;16(5):381–92.
[68] Mordenti J, Cuthbertson RA, Ferrara N, et al. Comparisons of the intraocular tissue distribution, pharmacokinetics, and safety of ^{125}I- labeled full-length and Fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration. Toxicol Pathol 1999 ;27(5):536–44.
[69] Dib E, Maia M, Longo-Maugeri IM, et al. Subretinal bevacizumab detection after intravitreous injection in rabbits. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008 ;49(3):1097–100.
[70] Heiduschka P, Fietz H, Hofmeister S, et al. Penetration of bevacizumab through the retina after intravitreal injection in the monkey. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007 ;48(6):2814–23.
[71] Julien S, Heiduschka P, Hofmeister S, Schraermeyer U. Immunohistochemical localisation of intravitreally injected bevacizumab at the posterior pole of the primate eye : implication for the treatment of retinal vein occlusion. Br J Ophthalmol 2008 ;92(10):1424–8.
[72] Itkonen J, Annala A, Tavakoli S, et al. Characterization, stability, and in vivo efficacy studies of recombinant human CNTF and its permeation into the neural retina in ex vivo organotypic retinal explant culture models. Pharmaceutics 2020 ;12(7):E611.
[73] Dias MS, Araujo VG, Vasconcelos T, et al. Retina transduction by rAAV2 after intravitreal injection : comparison between mouse and rat. Gene Ther 2019 ;26(12):479–90.
[74] Dalkara D, Kolstad KD, Caporale N, et al. Inner limiting membrane barriers to AAV-mediated retinal transduction from the vitreous. Mol Ther J Am Soc Gene Ther 2009 ;17(12):2096–102.
[75] Takahashi K, Igarashi T, Miyake K, et al. Improved intravitreal AAV-mediated inner retinal gene transduction after surgical internal limiting membrane peeling in cynomolgus monkeys. Mol Ther J Am Soc Gene Ther 2017 ;25(1):296–302.
[76] Gamlin PD, Alexander JJ, Boye SL, et al. SubILM injection of AAV for gene delivery to the retina. Methods Mol Biol Clifton NJ 2019 ;1950:249–62.
[77] Daruich A, Matet A, Moulin A, et al. Mechanisms of macular edema : beyond the surface. Prog Retin Eye Res 2018 ;63:20–68.
[78] Xu J, Heys JJ, Barocas VH, Randolph TW. Permeability and diffusion in vitreous humor : implications for drug delivery. Pharm Res 2000 ;17(6):664–9.
[79] Stay MS, Xu J, Randolph TW, Barocas VH. Computer simulation of convective and diffusive transport of controlled-release drugs in the vitreous humor. Pharm Res 2003 ;20(1):96–102.
[80] Behar-Cohen F, Gelizé E, Jonet L, Lassiaz P. Anatomy of the retina. Med Sci MS 2020 ;36(6-7):594–9.
[81] Matet A, Savastano MC, Rispoli M, et al. An face optical coherence tomography of foveal microstructure in full-thickness macular hole : a model to study perifoveal Müller cells. Am J Ophthalmol 2015 ;159(6):1142–1151.e3.

1.4. Milieux oculaires

[82] Pisella P, Baudouin C, Hoang-Xuan T. Surface oculaire. Rapport de la Société française d'ophtalmologie. Paris: Elsevier Masson ; 2015.
[83] Costagliola C, dell'Omo R, Agnifili L, et al. How many aqueous humor outflow pathways are there ? Surv Ophthalmol 2020 ;65(2):144–70.
[84] Cher I. Fluids of the ocular surface : concepts, functions and physics. Clin Exp Ophthalmol 2012 ;40(6):634–43.
[85] Aburahma MH, Mahmoud AA. Biodegradable ocular inserts for sustained delivery of brimonidine tartarate : preparation and in vitro/in vivo evaluation. AAPS Pharm Sci Tech 2011 ;12(4):1335–47.
[86] Mishima S, Gasset A, Klyce Jr SD, Baum JL. Determination of tear volume and tear flow. Invest Ophthalmol 1966 ;5(3):264–76.
[87] Joshi A, Maurice D, Paugh JR. A new method for determining corneal epithelial barrier to fluorescein in humans. Invest Ophthalmol Vis Sci 1996 ;37(6):1008–16.
[88] Srinivas SP, Goyal A, Talele DP, et al. Corneal epithelial permeability to fluorescein in humans by a multi-drop method. PLoS One 2018 ;13(6), e0198831.
[89] Kiel JW. The ocular circulation. Biota Publishing ; 2011. www.morganclaypool.com.
[90] Linner E. A method for determining the rate of plasma flow through the secretory part of the ciliary body. Acta Physiol Scand 1951 ;22(2-3):83–6.
[91] Kiel JW, Hollingsworth M, Rao R, et al. Ciliary blood flow and aqueous humor production. Prog Retin Eye Res 2011 ;30(1):1–17.
[92] Nau CB, Malihi M, McLaren JW, et al. Circadian variation of aqueous humor dynamics in older healthy adults. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013 ;54(12):7623–9.
[93]Goel M, Picciani RG, Lee RK, Bhattacharya SK. Aqueous humor dynamics : a review. Open Ophthalmol J 2010 ;4:52–9.
[94] Snytnikova OA, Khlichkina AA, Yanshole LV, et al. Metabolomics of the human aqueous humor. Metabolomics 2017 ;13(1).
[95] Macknight AD, McLaughlin CW, Peart D, et al. Formation of the aqueous humor. Clin Exp Pharmacol Physiol 2000 ;27(1-2):100–6.
[96] Heys JJ, Barocas VH. A boussinesq model of natural convection in the human eye and the formation of Krukenberg's spindle. Ann Biomed Eng 2002 ;30(3):392–401.
[97] Johnson M, McLaren JW, Overby DR. Unconventional aqueous humor outflow : a review. Exp Eye Res 2017 ;158:94–111.
[98] Yucel YH, Johnston MG, Ly T, et al. Identification of lymphatics in the ciliary body of the human eye : a novel "uveolymphatic" outflow pathway. Exp Eye Res 2009 ;89(5):810–9.
[99] Cursiefen C, Chen L, Dana MR, Streilein JW. Corneal lymphangiogenesis : evidence, mechanisms, and implications for corneal transplant immunology. Cornea 2003 ;22(3):273–81.

[100] Rungger-Brändle E, Pournaras C-J. Barrières hémato-oculaires. EMC - Ophtalmologie 2016 ;13(2):1–9 [Article 21-020-D-20].
[101] van Dijk CG, Nieuweboer FE, Pei JY, et al. The complex mural cell : pericyte function in health and disease. Int J Cardiol 2015 ;190:75–89.
[102] Chow BW, Gu C. Gradual suppression of transcytosis governs functional blood-retinal barrier formation. Neuron 2017 ;93(6):1325–33 e3.
[103] Freddo TF. A contemporary concept of the blood-aqueous barrier. Prog Retin Eye Res 2013 ;32:181–95.
[104] Hosoya K, Tomi M. Advances in the cell biology of transport via the inner blood-retinal barrier : establishment of cell lines and transport functions. Biol Pharm Bull 2005 ;28(1):1–8.
[105] Rizzolo LJ, Peng S, Luo Y, Xiao W. Integration of tight junctions and claudins with the barrier functions of the retinal pigment epithelium. Prog Retin Eye Res 2011 ;30(5):296–323.
[106] Moore DJ, Clover GM. The effect of age on the macromolecular permeability of human Bruch's membrane. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001 ;42(12):2970–5.
[107] Kur J, Newman EA, Chan-Ling T. Cellular and physiological mechanisms underlying blood flow regulation in the retina and choroid in health and disease. Prog Retin Eye Res 2012 ;31(5):377–406.
[108] Reim M, Becker J, Genser C, Salla S. Assessment of conjunctival epithelium after severe burns and surgical reconstruction with Tenon plasty by means of a modified impression cytology procedure. Cornea 1998 ;17(4):365–70.
[109] Harun MH, Sepian SN, Chua KH, et al. Human forniceal region is the stem cell-rich zone of the conjunctival epithelium. Hum Cell 2013 ;26(1):35–40.
[110] Wang L, Yuan J, Jiang H, et al. Vessel sampling and blood flow velocity distribution with vessel diameter for characterizing the human bulbar conjunctival microvasculature. Eye Contact Lens 2016 ;42(2):135–40.
[111] Chen W, Batawi HIM, Alava JR, et al. Bulbar conjunctival microvascular responses in dry eye. Ocul Surf 2017 ;15(2):193–201.
[112] Behar-Cohen F, Dirani A. Principes thérapeutiques : galénique. In: Pisella P, Baudouin C, Huan Xuong T, editors. Surface oculaire. Rapport de la SFO. Paris: Elsevier Masson ; 2015. p. 509–19.
[113] Yu D, Thelin WR, Rogers TD, et al. Regional differences in rat conjunctival ion transport activities. Am J Physiol Cell Physiol 2012 ;303(7):C767–80.
[114] Bourges J. La cornée. Pratique clinique. Montpellier: Sauramps Médical ; 2021.
[115] Schey KL, Petrova RS, Gletten RB, Donaldson PJ. The role of aquaporins in ocular lens homeostasis. Int J Mol Sci 2017 ;18(12).
[116] Bova LM, Sweeney MH, Jamie JF, Truscott RJ. Major changes in human ocular UV protection with age. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001 ;42(1):200–5.
[117] Gastaud P, Paoli V, Freton A. Le vieillissement du vitré. Journal Français d'Ophtalmologie 2012 ;35(5):371–7.
[118] Kokavec J, Min SH, Tan MH, et al. Biochemical analysis of the living human vitreous. Clin Exp Ophthalmol 2016 ;44(7):597–609.
[119] Behar-Cohen F, Gelizé E, Jonet L, Lassiaz P. Anatomie de la rétine. Med Sci (Paris) 2020 ;36(6-7):594–9.
[120] Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. Prog Retin Eye Res 2010 ;29(2):144–68.
[121] Behar-Cohen F, Kowalczuk L, Keller N, et al. Anatomie de la rétine. EMC - Ophtalmologie 2009 ;1(Article 21-003-C-40):1–14.
[122] Törnquist P, Alm A, Bill A. Permeability of ocular vessels and transport across the blood-retinal-barrier. Eye (London) 1990 ;4(Pt 2):303–9.
[123] Wei X, Balne PK, Meissner KE, et al. Assessment of flow dynamics in retinal and choroidal microcirculation. Surv Ophthalmol 2018 ;63(5):646–64.
[124] Nishiwaki H, Ogura Y, Kimura H, et al. Quantitative evaluation of leukocyte dynamics in retinal microcirculation. Invest Ophthalmol Vis Sci 1995 ;36(1):123–30.
[125] Valero B. Anatomie de la sclérotique [Article 21-003-A-30]. EMC - Ophtalmologie 2021 ;38(1):1–11.
[126] Miao H, Wu BD, Tao Y, Li XX. Diffusion of macromolecules through sclera. Acta Ophthalmol 2013 ;91(1):e1–6.

1.5. Les transporteurs et leur influence sur la pharmacologie oculaire

[127] Pizzagalli MD, Bensimon A, Superti-Furga G. A guide to plasma membrane solute carrier proteins. FEBS J 2021 ;288. 2784-35.
[128] Dey S, Gunda S, Mitra AK. Pharmacokinetics of erythromycin in rabbit corneas after single-dose infusion : role of P-glycoprotein as a barrier to in vivo ocular drug absorption. JPharmacol Exp Ther 2004 ;311:246–55.
[129] Karla PK, Quinn TL, Herndon BL, et al. Expression of multidrug resistance associated protein 5 (MRP5) on cornea and its role in drug efflux. J Ocul Pharmacol Ther 2009 ;25:121–32.
[130] Hariharan S, Minocha M, Mishra GP, et al. Interaction of ocular hypotensive agents (PGF2 alpha analogs-bimatoprost, latanoprost, and travoprost) with MDR efflux pumps on the rabbit cornea. J Ocul Pharmacol Ther 2009 ;25:487–98.
[131] Nirmal J, Singh SB, Biswas NR, et al. Potential pharmacokinetic role of organic cation transporters in modulating the transcorneal penetration of its substrates administered topically. Eye (Lond) 2013 ;27:1196–203.
[132] Gunda S, Hariharan S, Mitra AK. Corneal absorption and anterior chamber pharmacokinetics of dipeptide monoester prodrugs of ganciclovir (GCV) : in vivo comparative evaluation of these prodrugs with Val-GCV and GCV in rabbits. J Ocul Pharmacol Ther 2006 ;22:465–6.
[133] Kidron H, Vellonen KS, del Amo EM, et al. Prediction of the corneal permeability of drug-like compounds. Pharm Res 2010 ;27:1398–407.
[134] Basu SK, Haworth IS, Bolger MB, Lee VH. Proton-driven dipeptide uptake in primary cultured rabbit conjunctival epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 1998 ;39:2365–73.
[135] Vellonen KS, Hellinen L, Mannermaa E, et al. Expression, activity and pharmacokinetic impact of ocular transporters. Adv Drug Deliv Rev 2018 ;126:3–22.
[136] Kajikawa T, Mishima HK, Murakami T, Takano M. Role of P-glycoprotein in distribution of rhodamine 123 into aqueous humor in rabbits. Curr Eye Res 1999 ;18:240–6.
[137] Fujii S, Setoguchi C, Kawazu K, Hosoya K. Functional characterization of carrier-mediated transport of pravastatin across the blood-retinal barrier in rats. Drug Metab Dispos 2015 ;43:1956–9.
[138] Lee J, Shahidullah M, Hotchkiss A, et al. A renal-like organic anion transport system in the ciliary epithelium of the bovine and human eye. Mol Pharmacol 2015 ;87:697–705.
[139] Kalliokoski A, Niemi M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. Br J Pharmacol 2009 ;158:693–705.
[140] Gao B, Huber RD, Wenzel A, et al. Localization of organic anion transporting polypeptides in the rat and human ciliary body epithelium. Exp Eye Res 2005 ;80:61–72.
[141] Dahlin A, Geier E, Stocker SL, et al. Gene expression profiling of transporters in the solute carrier and ATP-binding cassette superfamilies in human eye substructures. Mol Pharm 2013 ;10:650–63.
[142] Ito A, Yamaguchi K, Tomita H, et al. Distribution of rat organic anion transporting polypeptide-E (Oatp-E) in the rat eye. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003 ;44:4877–84.
[143] Tomi M, Mori M, Tachikawa M, et al. L-type amino acid transporter 1-mediated L-leucine transport at the inner blood-retinal barrier. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005 ;46:2522–30.
[144] Gerhart DZ, Leino RL, Drewes LR. Distribution of monocarboxylate transporters MCT1 and MCT2 in rat retina. Neuroscience 1999 ;92:367–75.
[145] Bergersen L, Jóhannsson E, Veruki ML, et al. Cellular and subcellular expression of monocarboxylate transporters in the pigment epithelium and retina of the rat. Neuroscience 1999 ;90:319–31.
[146] Chidlow G, Wood JPM, Knoops B, Casson RJ. Expression and distribution of peroxiredoxins in the retina and optic nerve. Brain Struct Funct 2016 ;221:3903–25.
[147] Bauer M, Karch R, Tournier N, et al. Assessment of P-glycoprotein transport activity at the human blood-retina barrier with (R)-11C-verapamil PET. J Nucl Med 2017 ;58:678–81.
[148] Chapy H, Saubaméa B, Tournier N, et al. Blood-brain and retinal barriers show dissimilar ABC transporter impacts and concealed

effect of P-glycoprotein on a novel verapamil influx carrier. Br J Pharmacol 2016 ;173:497–510.
[149] Blair NP, Rusin MM. Blood-retinal barrier permeability to carboxyfluorescein and fluorescein in monkeys. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1986 ;224:419–22.
[150] Oguro Y, Tsukahara Y, Saito I, Kondo T. Estimation of the permeability of the blood-retinal barrier in normal individuals. Invest Ophthalmol Vis Sci 1985 ;26:969–76.
[151] Steuer H, Jaworski A, Elger B, et al. Functional characterization and comparison of the outer blood-retina barrier and the blood-brain barrier. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005 ;46:1047–53.
[152] Tachikawa M, Hosoya KI, Ohtsuki S, Terasaki T. A novel relationship between creatine transport at the blood-brain and blood-retinal barriers, creatine biosynthesis, and its use for brain and retinal energy homeostasis. Subcell Biochem 2007 ;46:83–98.
[153] Hosoya K, Tachikawa M. The inner blood-retinal barrier : molecular structure and Transport Biology. Adv Exp Med Biol 2012 ;763:85–104.
[154] Uchida Y, Ohtsuki S, Katsukura Y, et al. Quantitative targeted absolute proteomics of human blood-brain barrier transporters and receptors. J Neurochem 2011 ;117:333–45.
[155] Tanna P, Strauss RW, Fujinami K, Michaelides M. Stargardt disease: clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options. Br J Ophthalmol 2017 ;101:25–30.
[156] Germain DP. Pseudoxanthoma elasticum. Orphanet J Rare Dis 2017 ;12:85.
[157] Patel SP, Parker MD. SLC4A11 and the pathophysiology of congenital hereditary endothelial dystrophy. Biomed Res Int 2015 ;2015, 475392.
[158] Iliff BW, Riazuddin SA, Gottsch JD. The genetics of Fuchs' corneal dystrophy. Expert Rev Ophthalmol 2012 ;7:363–75.
[159] Niemi M. Transporter pharmacogenetics and statin toxicity. Clin Pharmacol Ther 2010 ;87:130–3.
[160] Gao L, Wang D, Liu F, et al. Influence of PTGS1, PTGFR, and MRP4 genetic variants on intraocular pressure response to latanoprost in Chinese primary open-angle glaucoma patients. Eur J Clin Pharmacol 2015 ;71:43–50.
[161] Liu H, Yang ZK, Li Y, et al. ABCB1 variants confer susceptibility to primary open-angle glaucoma and predict individual differences to latanoprost treatment. Biomed Pharmacother 2016 ;80:115–20.
[162] Ranganathan P, Culverhouse R, Marsh S, et al. Methotrexate (MTX) pathway gene polymorphisms and their effects on MTX toxicity in Caucasian and African American patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2008 ;35:572–9.
[163] Giglia JL, White MJ, Hart AJ, et al. A single nucleotide polymorphism in SLC7A5 is associated with gastrointestinal toxicity after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. Biol Blood Marrow Transplant 2014 ;20:1014–20.

1.6. Rôle de la mélanine dans la pharmacologie oculaire

[164] Zucca FA, Segura-Aguilar J, Ferrari E, et al. Interactions of iron, dopamine and neuromelanin pathways in brain aging and Parkinson's disease. Prog Neurobiol 2017 ;155:96–119.
[165] Rimpelä AK, Reinisalo M, Hellinen L, et al. Implications of melanin binding in ocular drug delivery. Adv Drug Deliv Rev 2018 ;126:23–43.
[166] Istrate M, Vlaicu B, Poenaru M, et al. Photoprotection role of melanin in the human retinal pigment epithelium. Imaging techniques for retinal melanin. Rom J Ophthalmol 2020 ;64:100–4.
[167] Olchawa MM, Szewczyk GM, Zadlo AC, et al. The effect of aging and antioxidants on photoreactivity and phototoxicity of human melanosomes : an in vitro study. Pigment Cell Melanoma Res 2021 ;34:670–82.
[168] Rimpelä AK, Schmitt M, Latonen S, et al. Drug distribution to retinal pigment epithelium : studies on melanin binding, cellular kinetics, and single photon emission computed tomography/computed tomography imaging. Mol Pharm 2016 ;13:2977–86.
[169] Del Amo EM, Rimpelä AK, Heikkinen E, et al. Pharmacokinetic aspects of retinal drug delivery. Prog Retin Eye Res 2017 ;57:134–85.
[170] Salazar M, Patil PN. An explanation for the long duration of mydriatic effect of atropine in eye. Invest Ophthalmol 1976 ;15:671–3.
[171] Nagata A, Mishima HK, Kiuchi Y, et al. Binding of antiglaucomatous drugs to synthetic melanin and their hypotensive effects on pigmented and nonpigmented rabbit eyes. Jpn J Ophthalmol 1993 ;37:32–8.
[172] Menon IA, Trope GE, Basu PK, et al. Binding of timolol to iris-ciliary body and melanin : an in vitro model for assessing the kinetics and efficacy of long-acting antiglaucoma drugs. J Ocul Pharmacol 1989 ;5:313–24.
[173] Salminen L, Imre G, Huupponen R. The effect of ocular pigmentation on intraocular pressure response to timolol. Acta Ophthalmol Suppl 1985 ;173:15–8.
[174] Mason CG. Ocular accumulation and toxicity of certain systemically administered drugs. J Toxicol Environ Health 1977 ;2:977–95.
[175] Leblanc B, Jezequel S, Davies T, et al. Binding of drugs to eye melanin is not predictive of ocular toxicity. Regul Toxicol Pharmacol 1998 ;28:124–32.
[176] Zemel E, Loewenstein A, Lei B, et al. Ocular pigmentation protects the rabbit retina from gentamicin-induced toxicity. Invest Ophthalmol Vis Sci 1995 ;36:1875–84.
[177] Eves P, Smith-Thomas L, Hedley S, et al. A comparative study of the effect of pigment on drug toxicity in human choroidal melanocytes and retinal pigment epithelial cells. Pigment Cell Res 1999 ;12:22–35.
[178] Lezmi S, Rokh N, Saint-Macary G, et al. Chloroquine causes similar electroretinogram modifications, neuronal phospholipidosis and marked impairment of synaptic vesicle transport in albino and pigmented rats. Toxicology 2013 ;308:50–9.
[179] Yoon YH, Cho KS, Hwang JJ, et al. Induction of lysosomal dilatation, arrested autophagy, and cell death by chloroquine in cultured ARPE-19 cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 2010 ;51:6030–7.
[180] Shimoda K, Kato M. Apoptotic photoreceptor cell death induced by quinolone phototoxicity in mice. Toxicol Lett 1999 ;105:9–15.
[181] Rok J, Wrześniok D, Beberok A, et al. Phototoxic effect of oxytetracycline on normal human melanocytes. Toxicol In Vitro 2018 ;48:26–32.
[182] Rimpelä AK, Hagström M, Kidron H, Urtti A. Melanin targeting for intracellular drug delivery : quantification of bound and free drug in retinal pigment epithelial cells. J Control Release 2018 ;283:261–8.

This page intentionally left blank

Chapitre 2

Voies d'administration des médicaments en ophtalmologie

F. Behar-Cohen

L'essentiel

- L'instillation de collyres est la voie d'administration de choix pour cibler les tissus du segment antérieur, mais est en général inadaptée pour cibler le segment postérieur.
- Les voies péri-oculaires sont utilisées le plus souvent hors AMM. Elles augmentent le temps de résidence locale des formulations et le passage transscléral des médicaments, mais n'épargnent pas de leur passage systémique et des effets indésirables qui y sont associés.
- La voie systémique reste rarement indiquée et est particulièrement indiquée quand les barrières sont altérées par la pathologie ou quand l'effet oculaire du médicament passe par une action générale.
- La voie intravitréenne est la plus largement utilisée pour administrer dans la cavité vitréenne des protéines thérapeutiques, des implants polymériques, des suspensions et autres formulations à effets retardés. De multiples stratégies sont conçues pour augmenter le temps de résidence des médicaments dans le vitré et réduire ainsi la fréquence des injections, qui exposent à des complications rares mais parfois sévères.
- La voie sous-rétinienne est réservée à des indications limitées et requiert un apprentissage.
- La voie suprachoroïdienne est en développement grâce à l'utilisation de microtechniques.

Introduction

La pénétration des médicaments dans les tissus et milieux oculaires est limitée par les barrières oculaires (voir chapitre 1.3). En fonction du tissu ciblé, des caractéristiques physicochimiques des principes actifs et des formulations, le prescripteur doit choisir la voie d'administration qui permet d'offrir la meilleure biodisponibilité du principe actif au niveau de son site d'action, la moindre exposition systémique et le risque minimal de toxicité par surdosage.

Les voies les moins invasives sont les voies utilisant soit une instillation topique, soit la voie orale.

Les voies d'administration systémiques sont toutefois restreintes à quelques principes actifs dans des indications limitées. En effet, leur emploi n'offre habituellement pas une concentration suffisante en principe actif dans les tissus oculaires pour obtenir un effet thérapeutique et constitue un risque d'exposition à un effet indésirable extraoculaire. Ces voies sont, par exemple, utiles pour induire une immunosuppression systémique ou pour traiter une maladie inflammatoire générale dont l'atteinte oculaire est l'une des manifestations cliniques. En cas d'infection oculaire sévère, les barrières hématorétiniennes sont rompues et certains antibiotiques, injectés à forte dose, peuvent atteindre des concentrations rétiniennes efficaces.

L'instillation topique, quant à elle, largement utilisée, est efficace pour traiter les affections du segment antérieur, mais peu ou pas efficace pour atteindre les tissus du segment postérieur. Elle évite le premier passage hépatique des principes actifs, limite leur diffusion systémique et le risque d'effets secondaires associés, mais l'auto-administration expose à des traitements sous-dosés et sporadiques, et donc moins efficaces.

L'administration de médicaments par injections locorégionales est pratiquée, le plus souvent en dehors des indications de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), avec des formulations non optimisées pour ces voies injectables, et leur utilisation repose davantage sur l'expérience des équipes qui les pratiquent que sur des études pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques solides.

© 2023, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

La voie intravitréenne est devenue la principale voie d'administration des médicaments pour traiter les maladies rétiniennes. Elle permet l'injection dans le vitré de corticoïdes, d'antibiotiques et d'antiviraux, de protéines thérapeutiques, d'implants biodégradables ou non et l'implantation de réservoirs de médicaments. Plus récemment, la voie suprachoroïdienne a été revisitée grâce au développement de micro-aiguilles, et la voie sous-rétinienne s'est imposée pour apporter in situ des vecteurs viraux de transfection dans le cadre d'une thérapie génique (fig. 2-1).

Les idées ne manquent pas pour mettre au point de nouvelles méthodes permettant de franchir les barrières oculaires. Leur développement est limité par le manque de modèles animaux pertinents et la nécessité d'une adoption par les médecins et les utilisateurs à qui il convient d'offrir simplicité d'utilisation, efficacité et excellente tolérance.

Nous passerons en revue dans ce chapitre les voies d'administration utilisées à ce jour en insistant sur la pénétration des médicaments dans les différents tissus de l'œil.

Voies d'administration systémiques

Du fait des barrières hématorétiniennes, hémato-aqueuses et des pompes d'efflux, le passage oculaire de médicaments administrés par voie systémique est en général insuffisant pour atteindre des concentrations efficaces. La voie orale est utilisée pour des médicaments qui agissent sur les barrières oculaires elles-mêmes, par exemple l'acétazolamide [1] et les glucocorticoïdes, pour des antibiotiques qui agissent sur l'activation des macrophages comme les tétracyclines, ou pour des médicaments anti-inflammatoires ou immunosuppresseurs dont l'action oculaire résulte de leurs effets généraux. Les autres voies systémiques parentérales sont réservées à des protéines thérapeutiques (comme des modificateurs de la réponse biologique : inhibiteurs de cytokines, notamment les anti-interleukines et les anti-TNF-alpha) ou au traitement d'infections oculaires sévères.

VOIE INTRAVEINEUSE

L'injection intraveineuse de fortes doses de médicaments est utilisée pour atteindre des concentrations thérapeutiques d'antibiotiques ou de glucocorticoïdes dans les milieux et tissus oculaires.

Si l'antibiothérapie intraveineuse est toujours indiquée dans le traitement des endophtalmies d'origine endogène, aucune étude à ce jour n'a confirmé de façon unanime son intérêt en complément des injections intravitréennes dans le traitement des autres formes d'endophtalmies. Les données sur les concentrations intravitréennes des antibiotiques systémiques sont limitées. Il existe cependant des données relativement solides sur les concentrations intravitréennes thérapeutiques du méropénem, du linézolide et de la moxifloxacine, obtenues après injection intraveineuse à forte dose. La vancomycine, la céfazoline, la ceftriaxone, la ceftazidime, l'imipénem, la daptomycine et l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime, administrés par voie générale, pourraient également atteindre des concentrations thérapeutiques dans le vitré en cas d'endophtalmie. En revanche, les données pharmacocinétiques disponibles n'appuient pas l'administration par voie veineuse de la ciprofloxacine, de la lévofloxacine, des aminosides, des aminopénicillines, de la pipéracilline, de la céfépime ou de la clarithromycine. La rifampicine peut être envisagée en association dans les cas d'endophtalmie

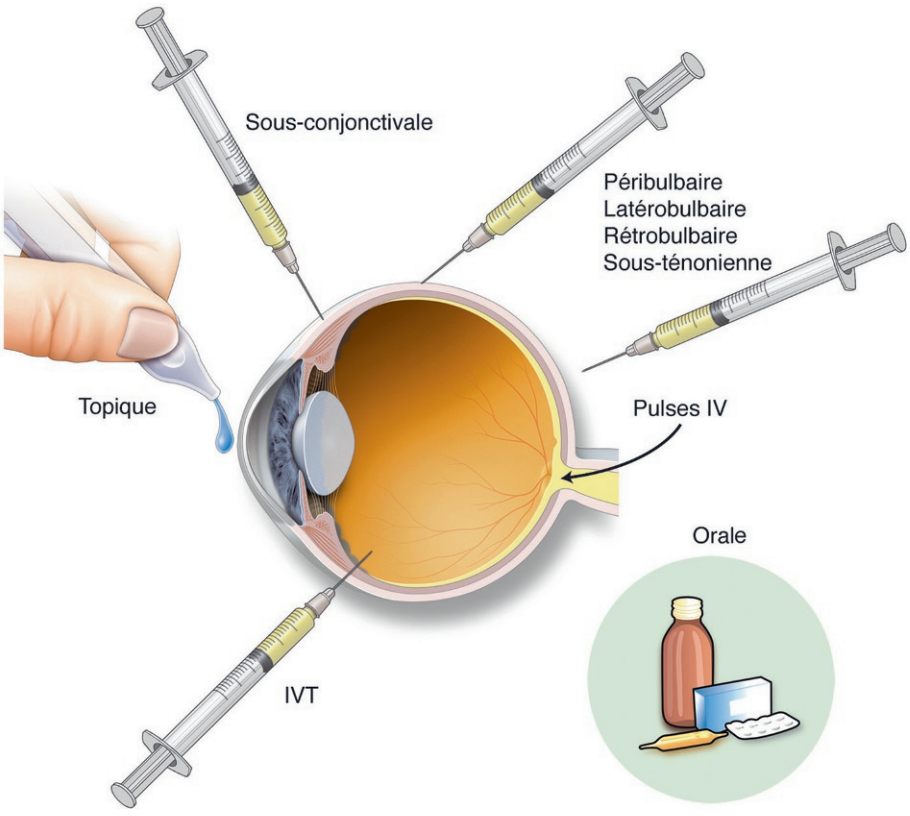


Fig. 2-1 ***Les différentes voies d'administration courantes des médicaments en ophtalmologie.***
Source : Cyrille Martinet.

à staphylocoques [2]. Enfin, lors d'endophtalmies fongiques, les résultats thérapeutiques obtenus après administration intraveineuse d'amphotéricine B, de fluconazole, de voriconazole ou de flucytosine sont décevants [3].

L'hémisuccinate de méthylprednisolone (Solumédrol®) en bolus intraveineux est utilisé de façon empirique dans le traitement des inflammations intraoculaires sévères, qu'il s'agisse d'uvéites non infectieuses [4] ou d'autres types d'inflammations. Une seule étude pharmacocinétique chez des patients atteints, ou non, de décollement de rétine a mesuré les concentrations d'hémisuccinate de méthylprednisolone et les formes d'esters actifs de la molécule après bolus intraveineux. Les concentrations les plus élevées sont mesurées 2,5 heures après injection chez les patients avec décollement de rétine et 6 heures après injection chez les patients dont la rétine n'était pas décollée. Moins de 10 % de la quantité d'anti-inflammatoire présente dans le sang passe dans le vitré, avec une décroissance de quelques heures, ce qui est similaire au ratio sang/vitré observé après une administration de glucocorticoïde per os. Mais l'effet immunosuppresseur du bolus de méthylprednisolone est supérieur à celui d'une corticothérapie orale en raison des effets médullaires spécifiques et des fortes doses administrées. Dans le vitré, une hydrolyse plus lente que dans le sérum est mesurée, permettant une durée d'action prolongée [5].

L'acétazolamide (Diamox®) est prescrit par voie veineuse pour abaisser rapidement la pression intraoculaire dans les cas d'hypertonies sévères, en particulier secondaires à des glaucomes par fermeture de l'angle. Des concentrations thérapeutiques sont atteintes dans l'épithélium ciliaire non pigmenté, son site d'action.

Des médicaments indiqués dans le traitement de maladies non oculaires, en particulier certains anticancéreux administrés à fortes doses, peuvent atteindre des concentrations toxiques dans les tissus oculaires, occasionnant des effets indésirables quand leurs cibles moléculaires sont exprimées et actives dans l'œil (par exemple les inhibiteurs de MEK, ou *mitogen-activated protein kinase*, interféron α) [6]. Le plus souvent, les effets oculaires sont observés postérieurement à la mise sur le marché de ces médicaments et n'ont pas été observés dans les études précliniques et cliniques permettant d'évaluer leur toxicité.

VOIE ORALE

La voie orale est rarement utilisée pour traiter des maladies oculaires.

Des traitements antiparasitaires ou antiviraux sont prescrits per os et permettent d'atteindre des concentrations efficaces dans des indications ciblées (voir chapitre 15). L'acétazolamide per os inhibe l'anhydrase carbonique exprimée dans les épithéliums ciliaire et pigmentaire, et exerce des effets sur les transports ioniques. Son utilisation dans le traitement des œdèmes maculaires postopératoires du syndrome d'Irvine-Gass reste empirique, puisque les études randomisées n'ont pas validé son efficacité [7]. Mais il reste indiqué et efficace à forte dose dans le traitement des œdèmes maculaires associés aux dystrophies rétiniennes héréditaires [8].

Des médicaments anti-inflammatoires stéroïdiens et des immunosuppresseurs sont utilisés per os pour le traitement des inflammations oculaires. Même si les concentrations intraoculaires de principe actif sont faibles, leurs effets résultent de leur activité sur le système immunitaire et sur les cellules inflammatoires circulantes. Pour ce qui concerne les glucocorticoïdes, des concentrations très faibles suffisent à induire des régulations transcriptionnelles à l'origine de leurs effets secondaires oculaires, même quand ils sont prescrits per os pour d'autres indications (voir chapitre 16.2).

Des médicaments ciblant des récepteurs stéroïdiens (spironolactone, éplérénone, RU-486, etc.), ou agissant sur des canaux ioniques comme diurétiques, des inducteurs enzymatiques (rifampicine, etc.), des régulateurs de l'activité des monocytes (tétracycline), des vasodilatateurs (inhibiteurs calciques), etc. ont été évalués dans différentes indications oculaires, en dehors des indications de l'AMM, et sont utilisés de façon empirique quand aucun traitement n'est disponible. Des études cliniques randomisées seraient nécessaires pour préciser leur place éventuelle dans l'arsenal thérapeutique.

Certains médicaments qui franchissent la barrière hémato-encéphalique chez l'homme pourraient être utilisés en ophtalmologie, par exemple l'acide tauro-ursodésoxycholique (TUDCA) ou l'acide ursodésoxycholique (UDCA, Ursolvan®). Ces dérivés d'acides biliaires sont de puissants neuroprotecteurs dans les modèles animaux, mais des études randomisées doivent être conduites pour préciser leur efficacité potentielle dans le traitement des maladies dégénératives de la rétine [9, 10].

Des rétinoïdes capables d'agir sur le cycle visuel, administrés par voie orale, sont à l'étude dans le traitement de maladies dégénératives rétiniennes héréditaires ou multifactorielles (dystrophies rétiniennes ou atrophie géographique). Le 9-cis-rétinyl-acétate (Zurétinol®) et le 9-cis-β-carotène, qui rétablissent les concentrations de 11-cis-rétinal, sont évalués pour le traitement des dystrophies causées par des mutations des gènes *LRAT* et *RPE65*. D'autres molécules comme la vitamine A C20-D3 (ALK-001®), l'isotrétinoïne et l'emixustat, qui visent à réduire l'accumulation de dimères toxiques de la vitamine A et de lipofuscine dans l'épithélium pigmentaire, sont également évaluées. Elles ont comme effets secondaires principaux une nyctalopie et une dychromatopsie. Des essais cliniques randomisés sont en cours dans les dystrophies rétiniennes (*ClinicalTrials.gov Identifier* : NCT04311112) [11].

D'autres médicaments indiqués par voie orale dans le traitement de l'hyperglycémie ou des dyslipidémies ont démontré des effets bénéfiques sur des pathologies rétiniennes.

Le fénofibrate (Lipanthyl®), administré par voie orale pour traiter certaines dyslipidémies, a démontré dans deux essais cliniques randomisés – l'étude FIELD (*Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*) et l'étude ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) – sa capacité de réduire la progression de la rétinopathie diabétique. Ces résultats sont étayés par ceux d'études expérimentales, qui ont démontré que le fénofibrate réduit la perte de cellules endothéliales et de péricytes dans des modèles expérimentaux de diabète [12]. La metformine, utilisée comme anti-hyperglycémiant, pourrait réduire le risque d'atrophie géographique, comme montré récemment dans le cadre de grandes études d'association [13]. Le glibenclamide, quant à lui, possède des effets neuroprotecteurs par sa liaison à son récepteur exprimé sur les cellules rétiniennes, et on obtient des doses thérapeutiques dans la rétine après administration orale dans des études précliniques. Il conserve un effet neuroprotecteur à des doses non hypoglycémiantes dans des modèles animaux [14].

Le nicotinamide riboside, l'un des précurseurs du nicotinamide adénine dinucléotide (NAD+), administré par voie orale, a démontré des effets neuroprotecteurs dans des modèles de neuropathie optique glaucomateuse et de dégénérescence rétinienne [15, 16], et est actuellement évalué dans des essais randomisés chez l'homme (*ClinicalTrials.gov Identifier* NCT03685253, NCT04784234).

Si ces études sont concluantes, il est possible que, dans le futur, des médicaments soient prescrits par voie orale pour ralentir différentes formes de dégénérescence rétinienne ou de neuropathie optique.

La toxicité oculaire de médicaments prescrits per os pour des indications non ophtalmologiques résulte du passage, parfois non documenté, de leur principe actif dans les tissus oculaires. Le risque de toxicité peut augmenter pour les molécules qui ont une affinité pour les granules de mélanine, dans lesquelles les médicaments peuvent s'accumuler et induire des effets phototoxiques prolongés [17]. C'est les cas de certains antipaludéens de synthèse (chloroquine et hydroxychloroquine, notamment), dont la toxicité est bien documentée [18]. Plus récemment, le polysulfate de pentosan (Elmiron®), prescrit dans le traitement de la vessie douloureuse, a été reconnu comme responsable de maculopathies toxiques [19] (voir chapitre 6).

Ces effets secondaires n'ont, le plus souvent, pas été anticipés car les études pharmacocinétiques réglementaires n'imposent pas systématiquement une étude de pharmacocinétique oculaire.

Voie topique

COLLYRES

L'instillation d'un collyre est la méthode d'administration la plus utilisée pour traiter les pathologies de la surface oculaire, du segment antérieur et pour abaisser la pression intraoculaire. La biodisponibilité intraoculaire des médicaments administrés par voie topique est pourtant limitée (<5 %) en raison de nombreuses barrières physiques et biochimiques, notamment le film lacrymal, la structure et les propriétés biophysiques de la cornée, le volume limité du cul-de-sac conjonctival, le système de drainage lacrymal, le larmoiement réflexe et le drainage rapide de l'humeur aqueuse. Pour améliorer la biodisponibilité intraoculaire des principes actifs, l'effet des barrières peut être minimisé par des adjuvants de formulation galénique comme certains conservateurs. Le temps de rétention de la goutte à la surface de la cornée peut être accru par des agents qui augmentent la viscosité du collyre (comme les hydrogels [20]), et des systèmes de délivrance complexes, conçus comme des nanosystèmes, permettent d'utiliser l'épithélium comme réservoir de médicament. L'enjeu, pour le prescripteur, consiste à réduire la fréquence des instillations pour améliorer l'observance du traitement et donc son efficacité.

Bien que les doses nécessaires soient inférieures à celles des médicaments administrés par voie orale, la toxicité systémique peut survenir en particulier dans des populations à risque (âges extrêmes de la vie, par exemple). Dans la population âgée, l'indice de masse corporelle plus faible et une fonction rénale réduite peuvent majorer le risque d'effets systémiques. En outre, ces patients sont plus susceptibles de prendre plusieurs médicaments qui peuvent interagir. Même de petites quantités de médicaments absorbées par voie systémique peuvent avoir des effets secondaires, notamment quand l'instillation est bilatérale.

Le volume instillé varie entre 30 et 50 µl (taille d'une goutte de collyre) alors que le volume du cul-de-sac conjonctival ne dépasse pas 30 µl et le volume des larmes 7 µl. Ainsi, environ 10 à 20 % du volume est expulsé par le clignement. L'augmentation de la taille des gouttes ne permet pas de délivrer une plus grande quantité de médicament dans l'œil, mais augmente au contraire les risques d'effets secondaires systémiques (en raison du drainage lacrymonasal).

Le renouvellement normal des larmes est de 16 % par minute, mais l'augmentation du larmoiement dû à l'instillation d'un collyre accroît le renouvellement jusqu'à 80 % par minute. Par conséquent, la demi-vie « lacrymale » d'un médicament n'est que de 4 minutes, même avec un renouvellement normal. Le larmoiement provoqué par les médicaments ou certains excipients irritants, et la déviation du pH ou de la tonicité des solutions augmentent le renouvellement des larmes et la « fuite » du médicament vers les fosses nasales ou… la joue du patient. Le clignement des yeux augmente également le drainage car la contraction des muscles des paupières favorise l'écoulement des larmes dans le canal lacrymonasal. Après instillation, 50 à 100 % du principe actif instillé sont retrouvés dans la circulation sanguine. La plupart des médicaments sont en effet éliminés par le drainage lacrymonasal, puis dans la circulation systémique directement après l'instillation. Une augmentation significative du temps de résidence du médicament peut être obtenue simplement en demandant aux patients de fermer les yeux après l'instillation des gouttes et d'exercer une pression sur le canal lacrymonasal.

À partir du film lacrymal, il existe deux voies principales d'absorption des médicaments dans le segment antérieur :

- la voie cornéenne : le médicament traverse les couches de la cornée pour atteindre la chambre antérieure. Du fait des barrières oculaires et de la structure de la cornée, les molécules qui se présentent sous la forme de base ou d'acide faible à pH neutre, leur permettant d'exister sous forme peu ionisée et non ionisée en solution, peuvent franchir les différentes couches de la cornée. Des molécules amphiphiles de faible poids moléculaire peuvent aussi franchir les couches de la cornée (par exemple phosphate de dexaméthasone). Le latanoprost est formulé sous forme d'un promédicament, l'ester isopropylique de latanoprost, lipophile, inactif par lui-même, qui est facilement absorbé par l'épithélium cornéen. Il est activé par les estérases de l'épithélium lors de son passage transcornéen en devenant une molécule hydrophile active, le latanoprost, qui passe dans la chambre antérieure. La cornée agit donc comme un dépôt pour le promédicament avec une libération prolongée après une seule application, ce qui permet de ne l'instiller qu'une seule fois par jour ;
- la voie non cornéenne : les médicaments traversent la conjonctive, la capsule de Tenon et la sclère antérieure pour atteindre la chambre antérieure. La surface conjonctivale, 17 fois supérieure à celle de la cornée, et la résistance plus faible de l'épithélium favorisent le passage par cette voie, mais le drainage veineux épiscléral augmente le risque de passage systémique. Des molécules hydrophiles de poids moléculaire plus élevé peuvent ainsi atteindre des concentrations thérapeutiques dans les tissus oculaires, en particulier le corps ciliaire et l'iris.

Après instillation de formulations adaptées, des concentrations thérapeutiques de principes actifs sont atteintes dans l'humeur aqueuse et dans les tissus du segment antérieur. Leur demi-vie est en général très courte, nécessitant des instillations fréquentes.

S'il est classiquement admis que l'instillation de gouttes de collyre n'est pas la voie optimale pour traiter des pathologies de la rétine ou du nerf optique, des concentrations efficaces de principes actifs ont été mesurées après instillation d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, de pilocarpine, de timolol ou d'analogues des prostaglandines et de glucocorticoïdes. Les

formulations huileuses permettent de formuler également des molécules hydrophiles pour traiter des pathologies de la surface oculaire (par exemple ciclosporine), mais la biodisponibilité intraoculaire de ces molécules est en général insuffisante pour atteindre un effet thérapeutique. Des formulations optimisées sont en cours de développement pour augmenter les concentrations de principes actifs dans les tissus du segment postérieur après instillation, par exemple des nanosystèmes.

■ POMMADES ET GELS OPHTALMIQUES

L'application topique de formulations médicamenteuses sous forme de pommade ophtalmique est indiquée pour traiter les pathologies des paupières, de la conjonctive et de l'épithélium cornéen. La pénétration des médicaments par voie transcornéenne à partir d'une préparation de viscosité augmentée n'a pas été démontrée. La pommade augmente le temps de résidence à la surface oculaire, mais les médicaments très hydrophobes formulés dans les pommades ne franchissent que peu l'épithélium de la cornée.

Injections péri-oculaires

En fonction de la profondeur d'introduction et du placement de l'aiguille, l'injection permet d'atteindre des espaces sous-conjonctivaux, sous-ténoniens, péribulbaires, latérobulbaires ou rétrobulbaire. En pratique, la distinction entre certaines de ces voies n'est pas stricte ; en particulier si le volume est important et la pression d'injection est élevée, la diffusion peut s'effectuer d'un secteur anatomique à l'autre.

Les médicaments ainsi injectés contournent efficacement le film lacrymal, les barrières cornéennes et conjonctivales. Un autre avantage de ces voies d'injection est la possibilité de laisser un dépôt de médicament dans l'espace formé entre les couches de tissus et d'obtenir ainsi un effet de libération prolongée.

Les injections péri-oculaires sont particulièrement adaptées à des principes actifs peu solubles dans l'eau tels que les glucocorticoïdes [21].

Les médicaments injectés dans les espaces péri-oculaires peuvent atteindre les tissus du segment postérieur par voie hématogène, par voie transsclérale ou par diffusion à partir du segment antérieur.

Les principaux obstacles à la pénétration intravitréenne des principes actifs sont la capsule de Tenon, la sclère, la choroïde, l'épithélium pigmentaire et la rétine. Le drainage par les vaisseaux lymphatiques orbitaires et conjonctivaux et par les vaisseaux sanguins choroïdiens entraîne une élimination rapide et une diffusion systémique non négligeable. De ce fait, les voies d'injection péri-oculaires ne doivent pas être considérées comme des voies locales pures, car l'exposition systémique est importante et les éventuels effets secondaires systémiques des médicaments doivent être anticipés (par exemple, une hyperglycémie après injection de corticoïdes chez un diabétique). Théoriquement, la biodisponibilité d'un médicament dans le segment postérieur devrait être supérieure après une injection par voie sous-ténonienne, plus proche de la sclère et éloignée du drainage vasculaire orbitaire, qu'après une injection rétrobulbaire. De même, la diffusion systémique devrait être plus importante par voie rétrobulbaire que par voie sous-ténonienne. Peu d'études pharmacocinétiques ont comparé les concentrations de médicaments dans les milieux et tissus oculaires après injections par différentes voies d'administration. L'extrapolation de telles études à l'homme est difficile car les espaces péri-oculaires sont difficilement repérables chez les animaux de laboratoire et l'anatomie péri-oculaire variable selon les espèces.

Cependant, les études pharmacodynamiques et cliniques dont nous disposons ne vérifient pas ces différences théoriques en ce qui concerne, tout au moins, les injections de glucocorticoïdes, comme nous détaillerons plus loin [22, 23].

Les glucocorticoïdes sont fréquemment injectés par voie sous-conjonctivale ou sous-ténonienne dans le traitement des uvéites. Des agents antifibrotiques tels que le 5-fluorouracile et la mitomycine C sont injectés par voie sous-conjonctivale pour éviter la fibrose après chirurgie filtrante. Les injections sous-ténoniennes et péribulbaires sont, quant à elles, les voies habituelles pour administrer des anesthésiques locaux. L'injection rétrobulbaire, moins pratiquée, est associée à un risque faible, mais potentiellement mortel, d'anesthésie du tronc cérébral, en cas de perforation méningée.

■ VOIE SOUS-CONJONCTIVALE

Lors de l'injection sous-conjonctivale, le placement exact de l'aiguille peut être réalisé sous le contrôle visuel. Le volume injecté forme un réservoir à partir duquel le médicament peut diffuser soit par voie transsclérale antérieure, soit par voie transcornéenne à partir de l'orifice d'injection. Peu d'études pharmacocinétiques ont mesuré les concentrations tissulaires obtenues après injection sous-conjonctivale. Ces concentrations dépendant des caractéristiques physicochimiques des principes actifs ; une généralisation ne saurait être réalisée sur la base des quelques données disponibles, trop fragmentaires.

Après injection sous-conjonctivale chez le lapin, du mannitol marqué au carbone radioactif pénètre de façon efficace par voie transsclérale directe avec une contribution faible de la recirculation systémique ou de la voie transcornéenne [24], ce qui est attendu puisque le mannitol est une molécule hydrophile. L'implantation sous-conjonctivale d'implant libérant du gadolinium montre un drainage lymphatique important avec drainage dans les ganglions cervicaux et un passage par la région de la pars plana et de la pars plicata, qui est plus perméable que la sclère antérieure et que la voie transcornéenne. Un transport postérieur de médicament par la voie uvéosclérale est observé à partir de la pars plana [25].

Après injection sous-conjonctivale de méthylprednisolone (Solumédrol®) chez des lapins pigmentés, des concentrations plus de 150 fois supérieures à celles obtenues après un bolus de méthylprednisolone ont été mesurées dans la rétine et la choroïde. Cependant, les concentrations mesurées dans l'œil controlatéral étaient identiques à celles mesurées après bolus (fig. 2-2a), car le passage systémique est important (fig. 2-2b). Chez l'homme, les concentrations de phosphate de dexaméthasone disodique atteignent un pic vitréen de 13 ng/ml au bout de 6 heures après l'injection péribulbaire de 5 mg et un pic vitréen de 72 ng/ml au bout de 3 heures après injection sous-conjonctivale de 2,5 mg. Ainsi, la concentration vitréenne est environ 10 fois supérieure après injection sous-conjonctivale qu'après injection péribulbaire. Cependant, quelle que soit la voie d'administration péri-oculaire, les concentrations sanguines de dexaméthasone sont identiques à celles observées après une administration de la même dose per os (60 ng/ml pour 5 mg de dexaméthasone), confirmant que les voies péri-oculaires ne sont pas des voies locales vraies. En revanche, elles permettent

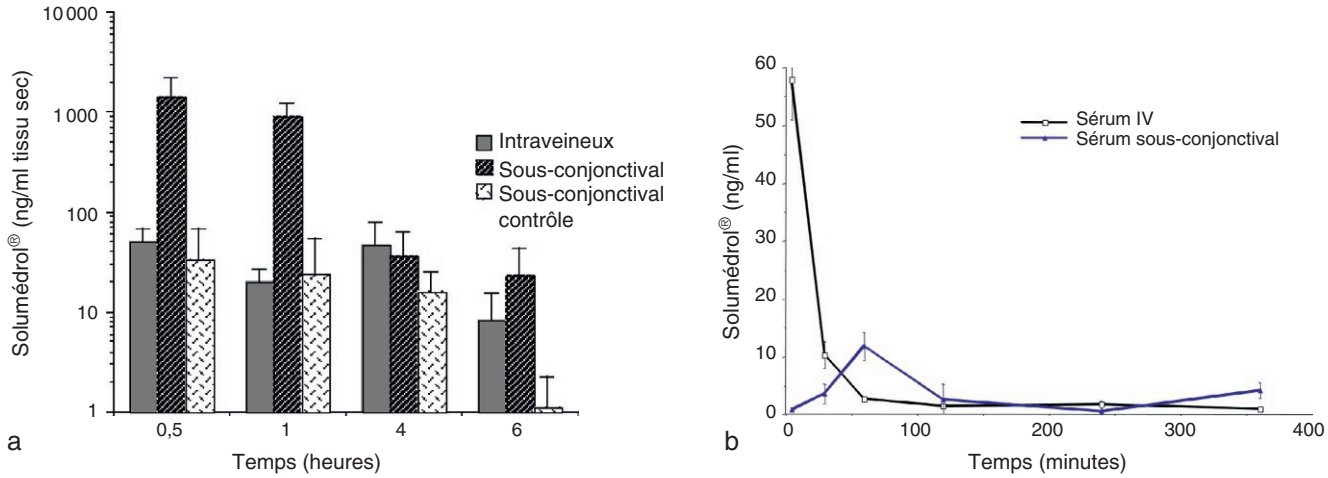


Fig. 2-2 ***Pharmacocinétique du Solumédrol® dans le sang et la rétine après injection sous-conjonctivale et intraveineuse.***
a. Comparaison des taux de Solumédrol® dans la rétine/choroïde après injection sous-conjonctivale ou intraveineuse de Solumédrol® (10 mg/kg) chez le lapin. **b.** Comparaison des taux de Solumédrol® dans le sérum après injection sous-conjonctivale ou intraveineuse de Solumédrol® (10 mg/kg).

d'augmenter la biodisponibilité oculaire, y compris dans le segment postérieur, par rapport à la voie orale, du fait du passage transscléral [26, 27].

La voie sous-conjonctivale reste pratiquée en fin d'intervention afin d'obtenir des concentrations de corticoïdes efficaces non seulement dans les tissus des segments antérieurs et postérieurs, mais aussi dans les tissus péri-oculaires, et de contribuer ainsi à une réduction de l'inflammation en cas de chirurgie complexe.

■ INJECTION SOUS-TÉNONIENNE

Cette voie d'administration est utilisée en pratique courante pour traiter des pathologies du segment postérieur, bien qu'il n'existe que peu de données pharmacocinétiques et que les formulations soient utilisées en dehors des indications de l'AMM. Elle est pratiquée le plus souvent au moyen d'une canule 19 G, de 25 mm de long, courbe et à bout «mousse» après avoir réalisé une boutonnière conjonctivale et ténonienne, le plus souvent le long de la caroncule. D'autres techniques consistent à injecter sans incision, directement par voie transconjonctivale avec une canule 26 G de 28 mm. Les principaux effets indésirables sont une hémorragie superficielle, un chémosis transitoire et une hypertonie si le volume injecté est trop important.

Une étude a utilisé la fluorométrie pour évaluer, in vivo, les concentrations de fluorescéine sodique dans les tissus et milieux oculaires après injection sous-ténonienne postérieure, rétrobulbaire, sous-conjonctivale et intraveineuse. La concentration maximale dans le complexe rétine-choroïde, après injection postérieure sous-ténonienne, est de 757 ± 549 ng/ml à la 2e heure ; après injection rétrobulbaire elle est de 906 ± 1014 ng/ml au bout de 1 heure ; après injection sous-conjonctivale, elle est de 320 ± 462 ng/ml à la 2e heure ; et après injection intraveineuse, elle est de 865 ± 363 au bout de 5 à 10 minutes. La concentration vitréenne maximale est obtenue 3,5 heures après injections sous-ténonienne (270 ± 226 ng/ml). Les concentrations dans le complexe rétine-choroïde de l'œil controlatéral sont 7, 4 et 21 fois plus élevées après injection rétrobulbaire, sous-conjonctivale et intraveineuse qu'après injection sous-ténonienne. L'injection sous-ténonienne est ainsi celle qui permet d'obtenir le meilleur ratio [œil]/[sang]. L'injection sous-ténonienne d'une même dose (2,5 mg) dans un plus grand volume (0,5 ml versus 0,1 ml) permet d'augmenter la concentration de fluorescéine dans les tissus du segment postérieur [21] (fig. 2-3). Des concentrations très élevées de fluorescéine sont aussi obtenues dans le segment antérieur 2 heures après injection sous-conjonctivale (5364 ± 2840 ng/ml). La fluorescéine étant une molécule hydrophile, ces résultats ne sont pas extrapolables à l'administration de molécules hautement hydrophobes, comme l'acétonide de triamcinolone dont le passage transscléral est considérablement réduit.

L'injection sous-ténonienne d'acétonide de triamcinolone (TA) est pratiquée régulièrement pour éviter les effets indésirables potentiels de l'injection intravitréenne. On dispose d'une seule étude pharmacocinétique mesurant, en parallèle, la concentration de TA dans le sérum et le vitré de patients opérés de vitrectomie, après injection sous-ténonienne de TA (20 mg/0,5 ml). Les concentrations de triamcinolone dans le vitré atteignent un pic de 111 ng/ml à la 24e heure, puis un plateau compris entre 15 à 25 ng/ml, tandis que les concentrations sériques de triamcinolone atteignent un pic à J3 à 35 ng/ml, puis un plateau prolongé de 2 à 8 ng/ml. Les concentrations sériques de triamcinolone et de cortisol sont inversement corrélées, démontrant un risque de freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire et de complications métaboliques chez les patients à risque, en particulier chez les patients diabétiques [28]. Une étude menée sur 20 patients atteints d'œdème maculaire uvéitique bilatéral a comparé les résultats sur l'inflammation et l'acuité visuelle, après injection intravitréenne (4 mg/0,1 ml) dans un œil et injection sous-ténonienne de TA (20 mg/0,5 ml) dans l'autre œil. Les résultats visuels, inflammatoires et de pression oculaire sont identiques dans les deux yeux [29]. Des durées d'action variables de la TA pourraient résulter de sa liaison avec la mélanine présente dans la choroïde et l'épithélium pigmentaire qui pourrait jouer un rôle de réservoir [30].

Des formulations à type de «dépôt» ont été développées jusqu'en phase 3, avec des injecteurs dédiés (acétate d'anecortave). Mais la dose administrée est difficilement contrôlable en raison du reflux observé. D'autres systèmes d'administration transscléraux ont été conçus avec une enveloppe imperméable pour un placement sous la capsule de Tenon et des ouvertures dirigées vers la sclère pour l'administration d'une chimiothérapie dans le traitement du rétinoblastome. À ce jour, ces systèmes ne sont pas commercialisés.

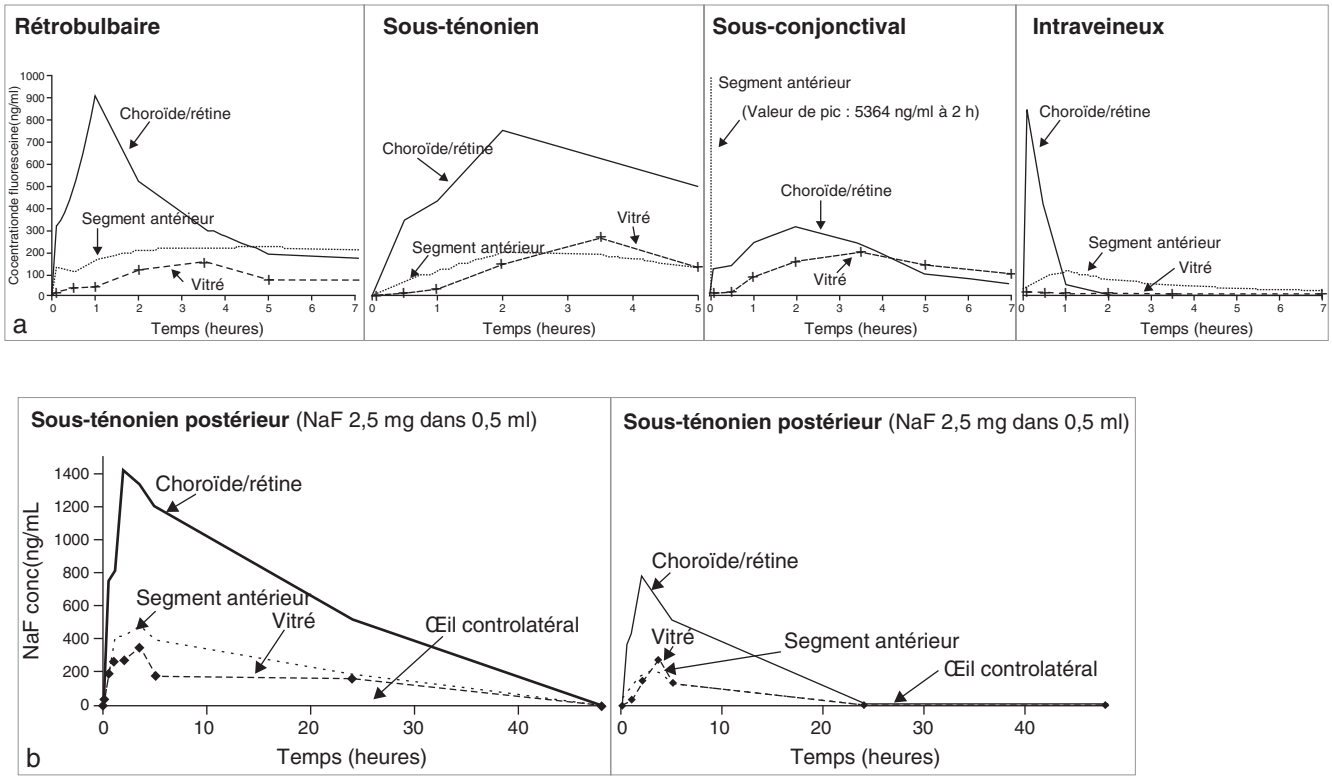


Fig. 2-3 ***Pharmacocinétique oculaire comparée de la fluorescéine sodique après administration par différentes voies péri-oculaire et par voie intraveineuse, mesurée par fluorométrie.***

Source : d'après Ghate D, Brooks W, McCarey BE, Edelhauser HF. Pharmacokinetics of intraocular drug delivery by periocular injections using ocular fluorophotometry. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007 ; 48 : 2230-7.

INJECTION PÉRIBULBAIRE ET RÉTROBULBAIRE

Ces voies d'injection sont utilisées principalement pour l'anesthésie préparatoire à la chirurgie oculaire. L'administration des anesthésiques locaux vise les nerfs sensitifs et oculomoteurs du muscle releveur des paupières, le muscle oblique inférieur, les muscles droit supérieur, inférieur et médial. Le nerf VI innerve le muscle droit latéral et le nerf trochléaire (IV) innerve le muscle oblique supérieur. Ce muscle n'est souvent pas paralysé car les agents anesthésiques ne bloquent pas la branche du IV, qui se trouve en dehors du cône musculaire. L'innervation sensitive de la cornée, de la conjonctive antérieure et du quadrant nasal supérieur de la conjonctive postérieure est assurée par le nerf nasociliaire. Le reste de la conjonctive est innervé par les nerfs lacrymaux, frontaux et infra-orbitaires qui se trouvent en dehors du cône musculaire.

Le bloc rétrobulbaire est réalisé avec une aiguille 23 G de 31 mm de long, dont le biseau est orienté vers le globe. Elle est insérée à travers la peau dans le quadrant temporal inférieur juste au-dessus de la jonction des parois inférieures et latérales de l'orbite. La direction initiale de l'aiguille est tangentielle au globe. Une fois l'équateur dépassé, selon la longueur axiale du globe, l'aiguille est orientée vers le haut et l'intérieur. Environ 4 à 5 ml d'agents anesthésiques sont injectés alors que l'œil est en position de regard primaire. Tous les muscles extraoculaires peuvent être paralysés par cette technique, sauf l'oblique supérieur. Le globe entier est anesthésié du fait du blocage du nerf nasociliaire et du nerf ciliaire long. L'akinésie des paupières peut cependant être incomplète. Un bloc séparé des paupières, utilisant 2,5 ml de solution de lidocaïne à 1 % injectée, peut être nécessaire (voir chapitre 24).

Le bloc péribulbaire est réalisé au moyen d'une aiguille 23 G de 25 mm de long, insérée aussi loin que possible, latéralement dans le quadrant temporal inférieur. Une fois l'aiguille placée sous le globe, elle est dirigée le long du plancher orbitaire, en passant par l'équateur du globe jusqu'à une profondeur contrôlée par l'observation. Après s'être assuré que l'aiguille n'a pas provoqué d'effraction vasculaire (test d'aspiration), 4 à 5 ml d'agents anesthésiques sont injectés alors que l'œil reste en position primaire. Cette procédure permet de paralyser tous les muscles extraoculaires, y compris l'oblique supérieur. La solution anesthésique diffusant à travers le septum orbitaire, le muscle orbiculaire peut également être paralysé. Une compression adéquate du globe est recommandée.

Un bloc péribulbaire peut aussi être effectué au moyen d'une aiguille 25 G ou 26 G, de 35 mm de longueur. Le biseau étant orienté vers la paroi orbitaire interne, on passe l'aiguille entre la caroncule et le canthus interne, en arrière dans le plan transversal, dirigée à un angle de 5° par rapport au plan sagittal et vers la paroi orbitaire interne. Après un test négatif d'aspiration de sang, 4 à 5 ml de solution d'anesthésique local sont injectés.

Des complications systémiques peuvent survenir à la suite d'un surdosage ou d'une injection intravasculaire. Une injection intra-artérielle accidentelle de l'agent anesthésique peut entraîner un flux rétrograde de l'agent de l'artère ophtalmique vers l'artère cérébrale ou l'artère carotide interne, ce qui entraîne une propagation de l'anesthésie dans le système nerveux central. De même, l'anesthésique peut être injecté par inadvertance sous la gaine de dure-mère du nerf optique, ce qui entraîne une propagation sous-arachnoïdienne de l'anesthésique local. Les signes et les symptômes peuvent inclure des convulsions, une amaurose controlatérale, une perte de conscience, une apnée, une hémiplégie, une paraplégie ou une quadriplégie.

L'anesthésiste doit être prêt à pratiquer une réanimation cardio-pulmonaire en cas d'urgence. Si un traitement symptomatique et approprié peut conduire à la guérison totale du patient, un retard dans le diagnostic et la prise en charge peut être fatal.

D'autres complications incluent les hémorragies veineuses d'apparition lente, sous la forme d'un chémosis nettement coloré par le sang. Elles ne menacent généralement pas la vision. Les hémorragies artérielles, en revanche, peuvent être plus sévères. Les symptômes immédiats sont une proptose, des paupières serrées, des ecchymoses, un gonflement des paupières et une augmentation spectaculaire de la pression intraoculaire. Un hématome rétrobulbaire compressif peut menacer la perfusion rétinienne en provoquant une occlusion de l'artère rétinienne centrale. Des perforations du globe et des lésions du nerf optique peuvent survenir.

Les mécanismes possibles de l'atteinte des muscles extraoculaires comprennent le traumatisme direct de l'aiguille, la nécrose ischémique de pression causée par un grand volume d'anesthésique local et les effets myotoxiques directs de l'agent anesthésique local sur les muscles extraoculaires. Les doses de médicaments anesthésiques qui passent dans la neurorétine seraient insuffisantes pour induire des lésions neuronales, bien que l'injection intravitréenne de 0,2 ml de lidocaïne (de 0,25 % à 2 %), de bupivacaïne (de 0,25 % à 0,75 %) et d'un mélange des deux anesthésiques ait induit des altérations réversibles de l'électrorétinogramme (ERG) chez le lapin [31].

Voie intravitréenne

La voie intravitréenne est la voie la plus utilisée pour l'administration des protéines thérapeutiques, pour la mise en place des implants à libération contrôlée et pour l'administration d'agents anti-infectieux, car elle permet de franchir les barrières oculaires. Elle se pratique en France dans un cadre réglementaire strict. Les recommandations et l'actualisation des bonnes pratiques sont disponibles sur le site de la Société française d'ophtalmologie (SFO).

L'injection se pratique avec une aiguille 30 G ou 32,5 G ou avec des injecteurs dédiés aux injections d'implants, à 3,5 à 4 mm du limbe. Le volume injecté, quand il s'agit d'un médicament, ne devrait pas dépasser 50 µl si une paracentèse n'est pas réalisée pour réduire l'augmentation de pression intraoculaire. Une augmentation transitoire de la pression intraoculaire d'environ 20 mmHg est en effet mesurée pendant les 30 à 60 minutes qui suivent l'injection d'un volume de 50 µl. Une réduction de la perfusion, associée à une amaurose, doit donc imposer rapidement la réalisation d'une paracentèse de décompression. Il est impératif de vérifier systématiquement que le patient ne présente pas d'amaurose à la fin de l'injection et de réaliser une paracentèse immédiate en cas de survenue. Avec la répétition des injections et des variations pressionnelles aiguës qui en résultent, une perte de fibres nerveuses pourrait survenir [32], cette perte étant proportionnelle au nombre d'injection d'anti-VEGF [33]. La réalisation systématique d'une paracentèse éliminerait ce risque mais n'est à ce jour pas réalisée en pratique courante.

La fréquence de survenue d'endophtalmie est faible (0,02 à 0,04 %) quand les conditions strictes d'asepsie (port du masque en particulier) et d'antisepsie (povidone iodée) sont respectées. L'antibiothérapie topique pré- ou post-injection n'est pas recommandée et ne réduit pas le risque d'infection. L'utilisation de gels anesthésiques a été associée, en revanche, à une augmentation du risque d'endophtalmie [34].

Contrairement aux voies péri-oculaires, la voie intravitréenne est une voie locale vraie car les concentrations systémiques de principe actif sont en général négligeables par rapport aux concentrations vitréennes. Elles sont cependant mesurées dans le plasma, en particulier si les injections sont répétées fréquemment. En effet, chez les patients faisant l'objet d'injections répétées pour traiter des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA, des œdèmes maculaires diabétiques ou des occlusions veineuses rétiniennes, les concentrations plasmatiques de bévacizumab sont plus élevées que celles de l'aflibercept et la concentration plasmatique du ranibizumab est la plus basse en raison de son élimination rénale plus rapide du fait de son poids moléculaire plus faible. Le traitement par aflibercept entraîne les plus fortes réductions de la concentration plasmatique de VEGF libre par rapport au niveau de base, tandis que le traitement par ranibizumab entraîne les plus faibles diminutions du VEGF libre plasmatique [35]. Mais, à ce jour, aucune étude n'a démontré que ces données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques puissent avoir des conséquences cliniques.

Après injection, les mécanismes qui influent sur le mouvement des molécules dans le vitré comprennent la diffusion, la pression hydrostatique, la pression osmotique, la convection et le transport actif. La diffusion est plus importante pour des molécules de petit poids moléculaire que pour des macromolécules, d'autant plus que le vitré est fibrillaire. La convection affecte plus spécifiquement le mouvement de molécules dont le poids moléculaire excède 40 kDa.

La distribution et l'élimination des médicaments peuvent se faire par deux voies :

- la voie postérieure avec diffusion du cristallin vers la rétine et élimination via la rétine, la choroïde et la sclère ;
- la voie antérieure via la membrane hyaloïde antérieure, la chambre postérieure, puis une élimination par le trabéculum (fig. 2-4).

Les voies de distribution et d'élimination d'une molécule dans le vitré dépendent de ses propriétés physicochimiques et de son affinité pour des mécanismes de transport actif dans la rétine. Les composés lipophiles de petit poids moléculaire suivent, en général, une élimination transrétinienne. En revanche, les substances hydrophiles, et les composés à faible perméabilité rétinienne, comme les molécules de poids moléculaire élevé, sont éliminées vers la chambre postérieure et éventuellement dans la chambre antérieure. Des protéines thérapeutiques peuvent cependant être transportées par des mécanismes actifs dans les cellules gliales de Müller.

Les demi-vies les plus longues sont associées à l'élimination par la rétine, dont la surface est importante, tandis que les demi-vies les plus courtes reflètent l'élimination par voie antérieure (voir fig. 2-4).

Par exemple, les aminosides et la vancomycine sont éliminés par voie antérieure avec une demi-vie courte (4 à 6 heures), alors que la céfazoline, la ticarcilline, la clindamycine, la dexaméthasone et les protéines thérapeutiques sont éliminées par voie transrétinienne préférentielle avec une demi-vie plus longue (de 24 heures à plusieurs jours).

Après une injection intravitréenne de ranibizumab chez le singe, l'exposition rétinienne au médicament est 2 fois supérieure dans la neurorétine en comparaison à l'exposition dans le vitré ou dans l'humeur aqueuse, mais 2 fois plus faible dans le complexe EP-choroïde. Une même demi-vie de 2,5 jours est mesurée dans le vitré et l'humeur aqueuse [36]. Ainsi, après injection, le ranibizumab diffuse rapidement dans le vitré et dans l'humeur aqueuse, puis dans les couches rétiniennes, mais moins de la moitié de la dose rétinienne atteint le



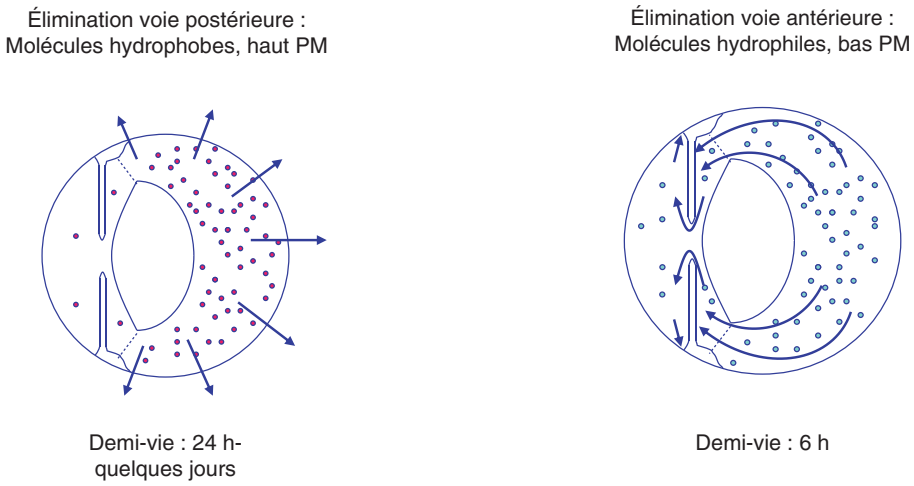


Fig. 2-4 ***Voies d'élimination des médicaments injectés dans la cavité vitréenne.***
PM : poids moléculaire.

complexe EP-choroïde (fig. 2-5). La présence d'un fragment Fc dans la structure de la molécule (comme l'aflibercept) augmenterait son élimination et réduirait l'exposition rétinienne au médicament par rapport à des molécules de structures identiques mais démunies du fragment Fc [37].

Bien que le vitré soit composé de plus 90 % d'eau, sa structure physicochimique se modifie avec l'âge et dans certaines circonstances pathologiques susceptibles d'influer sur la distribution et surtout la diffusion des principes actifs injectés. La vitrectomie modifie davantage la pharmacocinétique des molécules hydrophiles de petit poids moléculaires que les molécules de poids moléculaire élevé, dont l'élimination se fait principalement par voie transrétinienne. En effet, la vitrectomie n'influe pas sur le passage rétinien des molécules.

La charge des molécules est importante à prendre en compte dans la formulation d'un principe actif injectable dans le vitré. D'une manière générale, les molécules cationiques interagissent avec les charges négatives du vitré et risquent d'induire des réactions inflammatoires. Il est donc préférable de choisir des formulations anioniques. Le pH et l'osmolarité doivent être respectés, et le choix d'excipients compatibles avec l'administration intraoculaire est impératif. Toute substance non biodégradable, habituellement éliminée par le rein après injection systémique, risque de s'accumuler dans les cellules de l'EP (comme le polysorbate 80) et d'entraîner une toxicité rétinienne.

Il est important, aussi, de ne pas effectuer de mélange de différentes formulations de médicaments car leurs interactions physicochimiques peuvent conduire à la formation d'agrégats ou de précipités, qui rendraient les médicaments inactifs ou même toxiques. Si plusieurs médicaments doivent être injectés, il faut réaliser plusieurs injections et une paracentèse de décompression si le volume est trop important.

Les concentrations rétiniennes de principe actif dépendent du site d'injection. Plus le site d'injection est postérieur, plus la concentration rétinienne est élevée. La diffusion antérieure augmente quand le site d'injection est rétrocristallinien, même pour les substances hydrophobes, comme cela peut être observé

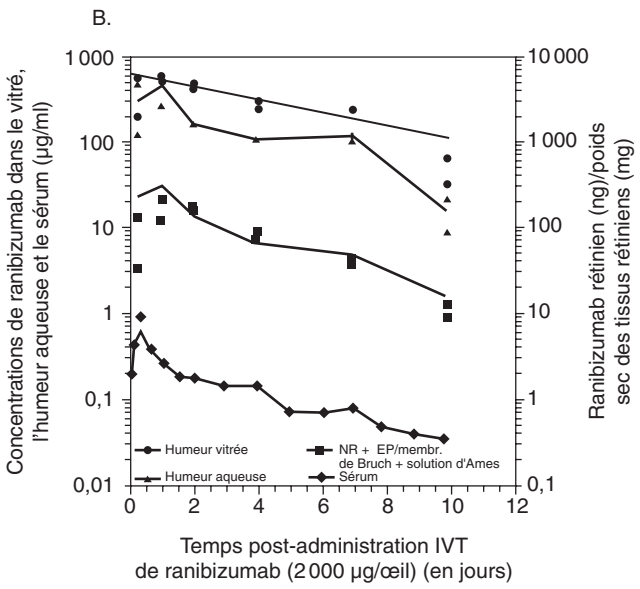


Fig. 2-5 ***Pharmacocinétique du ranibizumab après injection intravitréenne (2 mg) chez le singe.***

avec la triamcinolone. La variabilité des sites d'injection peut expliquer les variations pharmacodynamiques et réduire la reproductibilité des injections [38]. Lors d'injection de systèmes particulaires ou de suspension de cristaux dans le vitré, des concentrations locales très importantes peuvent être observées in situ dans la rétine. Les fenêtres thérapeutiques doivent être assez larges pour éviter dans ce cas d'atteindre des seuils toxiques.

Après injection de 4 mg de triamcinolone dans le vitré de lapin, les concentrations maximales sont de 3 mg/ml, soit 100 fois supérieures à celles obtenues après une injection sous-ténonienne d'une dose 10 fois supérieure (40 mg). Les concentrations décroissent jusqu'à 90 jours après l'injection [39].

Une étude pharmacocinétique effectuée chez des lapins après injection d'acétonide de triamcinolone a permis de comparer les voies intravitréenne et sous-ténonienne. Elle confirme que des concentrations de triamcinolone sont détectables jusqu'à 91 jours après injection intravitréenne, mais jusqu'à 56 jours seulement après injection sous-ténonienne. Dans le vitré et dans l'humeur aqueuse, les concentrations de triamcinolone diminuent rapidement après l'injection sous-ténonienne (14 jours), tandis qu'après l'injection intravitréenne, des concentrations sont encore détectables après 56 jours. Dans le plasma, la concentration de triamcinolone a atteint son maximum 5 heures après l'injection sous-ténonienne (736,96 ± 803,36 ng/ml) et diminue de 5 % par jour, alors que la concentration plasmatique de triamcinolone est négligeable après injection intravitréenne [40]. Chez l'homme, les concentrations dans le vitré sont aussi significativement supérieures après injection intravitréenne (1,22 ± 0,24 µg/ml) à celles qui sont observées après une injection sous-ténonienne (< 1 ng/ml) [41].

Ces travaux viennent confirmer que la voie intravitréenne confère une meilleure biodisponibilité oculaire des médicaments avec une diminution de l'exposition systémique.

Voie suprachoroïdienne

L'espace suprachoroïdien (ESC) est situé entre la sclère en dehors et la choroïde en dedans, l'éperon scléral, où la sclère adhère au corps ciliaire, en avant, et le nerf optique et les vaisseaux ciliaires courts en arrière. C'est un espace virtuel qui se forme avec le volume d'injection (de 250 µl à 1 ml). L'ESC offre un réservoir potentiel de médicaments pour le segment postérieur et a été récemment exploré pour cibler les tissus du segment postérieur. Les avantages de cette voie sont un accès simple, un large espace de diffusion, pas d'interférence avec la vision, un ciblage direct et une bonne biodisponibilité des médicaments dans la choroïde et les cellules de l'EP. Des canules d'injection assistées par des sondes lumineuses ont permis de cibler le pôle postérieur par l'ESC afin d'y déposer des principes actifs, mais leur élimination est très rapide, surtout quand il s'agit de molécules hydrophiles. L'utilisation de micro-aiguilles qui traversent la sclère antérieure pour atteindre l'ESC a permis de simplifier la technique, démontrant que des molécules hydrophobes comme la triamcinolone diffusent vers le pôle postérieur à partir du site d'injection antérieur. Les concentrations de triamcinolone dans la choroïde et la rétine externe sont 10 fois plus importantes que dans le segment antérieur.

Comparée à l'injection intravitréenne, l'injection suprachoroïdienne de bévacizumab conduit à une élimination plus rapide et ne présente donc pas d'avantage particulier. En revanche, l'élimination de la triamcinolone, qui forme des cristaux insolubles, est plus lente dans l'ESC que dans le vitré. Pourtant, en dépit des résultats de plusieurs essais cliniques, l'administration suprachoroïdienne de triamcinolone n'a pas été approuvée à ce jour en France [42].

Afin de freiner l'élimination à partir de l'ESC, des polymères biodégradables semi-visqueux ou des systèmes particulaires ont été proposés [43]. Enfin, la voie suprachoroïdienne a été utilisée pour délivrer des produits de thérapie génique par des vecteurs non viraux, tels que l'électrotransfert [44] ou par des vecteurs viraux [45].

Voie sous-rétinienne

Les injections sous-rétiniennes sont pratiquées de façon chirurgicale. Il s'agit d'un geste qui reste délicat et requiert un apprentissage. Ces injections sont utilisées pour administrer un fibrinolytique en cas d'hématome sous-maculaire. L'activateur tissulaire du plasminogène, l'altéplase (Actilyse®), est en effet utilisé sous forme diluée, en dehors des indications de l'AMM, en injection sous-rétinienne pour limiter la formation de fibrine en cas d'hématome sous-rétinien. Il n'est pas démontré que la voie sous-rétinienne soit plus efficace que la voie intravitréenne [46], ni que l'activateur tissulaire du plasminogène ne soit pas toxique, en particulier en condition d'excitotoxicité [47]. L'injection sous-rétinienne est la voie préférentielle d'administration des vecteurs viraux de thérapie génique (voir chapitre 34). Cette voie d'administration permet au virus-vecteur de pénétrer directement dans les cellules cibles que sont les photorécepteurs et/ou les cellules de l'EP.

Si elle est efficace pour assurer une transduction suffisante, l'injection sous-rétinienne expose à certains risques. Elle doit être réalisée au cours d'une vitrectomie, après décollement postérieur du vitré, ouverture de la membrane limitante interne à l'aide d'une canule de 39 G, puis injection manuelle ou assistée par une pompe pour créer le décollement entre les segments des photorécepteurs et les cellules EP. Cette phase est difficilement contrôlable, car la pression requise pour créer un plan de clivage est variable. Des cas de « trou maculaire » ont été décrits, conduisant à la recommandation de ne pas réaliser d'injection sous-fovéolaire chez l'homme. La taille de la bulle de décollement et le reflux par le point d'injection sont aussi assez variables (fig. 2-6). La transfection est efficace uniquement dans la zone décollée, et pour certains virus-vecteurs, optimisés, elle déborde sur les bords de la bulle [48].

La durée du décollement de rétine induit par l'injection est plus importante quand un virus-vecteur est injecté plutôt qu'en cas d'injection du seul véhicule du virus, et peut atteindre 3 à 4 jours. Cela suggère que le virus-vecteur pourrait agir sur les fonctions de l'EP. Cette durée prolongée peut induire des lésions irréversibles des photorécepteurs. Des altérations de l'EP, objectivées par des zones d'hyper- ou d'hypo-autofluorescence en cliché autofluorescent bleu, particulièrement en bordure de la bulle, témoignent du potentiel iatrogène de ce mode d'administration.

Le suivi post-injection en tomographie à cohérence optique sur des primates non humains a montré une récupération variable de la structure de la rétine externe, même après l'injection d'une solution du véhicule [49]. La voie sous-rétinienne a été utilisée chez l'homme pour délivrer le voretigene neparvovec (Luxturna®) chez des patients atteints d'amaurose congénitale de Leber due à une mutation du gène codant pour RPE65 [50]. Des cas d'atrophies extensives, en particulier dans les zones d'injection, ont été rapportées entre le 5e mois et le 18e mois après l'injection sous-rétinienne, responsables de scotomes paracentraux dans un quart des cas [51] ; des études sont en cours afin de déterminer si ces atrophies sont secondaires au produit de thérapie génique ou à la procédure. L'espace sous-rétinien est un micro-environnement très protégé et contrôlé, dans lequel la surveillance immune est importante. Il n'est pas exclu que des réponses immunitaires retardées puissent être à l'origine de ces effets secondaires, d'autant que d'autres cas d'inflammations torpides ont été rapportés dans des essais de thérapie génique [52].

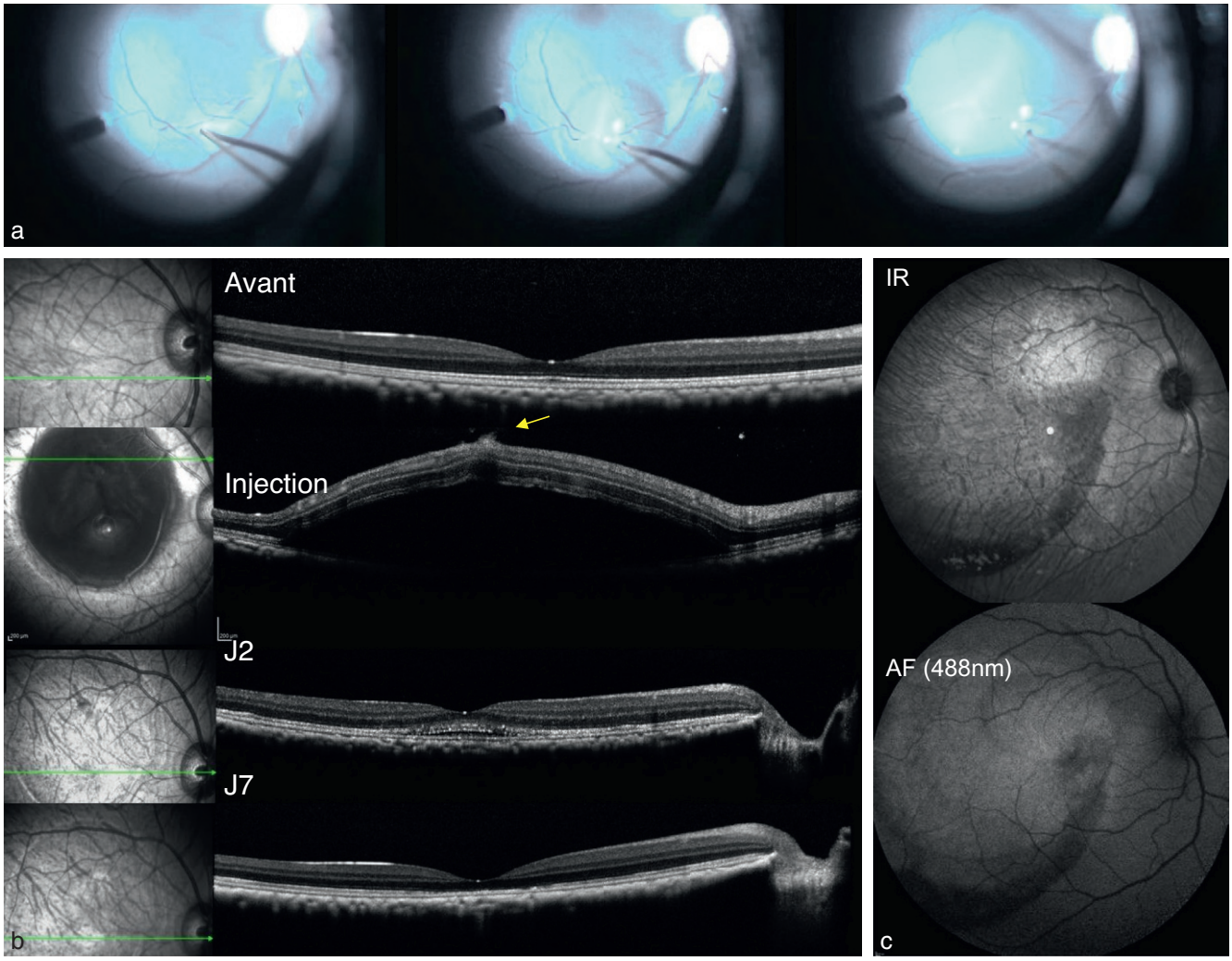


Fig. 2-6 ***Injection sous-rétinienne d'une formulation d'un produit de thérapie génique viral chez le singe.***
a. Procédure d'injection montrant la formation progressive d'une bulle de décollement de rétine au pôle postérieur. **b.** Suivi en SD-OCT de la procédure d'injection, avant, juste après l'injection où le site de piqûre est visible (flèche), 2 jours (J2) après injection où il ne persiste qu'une fine lame de décollement rétrofovéolaire, et 7 jours après injection (J7), où la rétine a retrouvé une structure normale. **c.** Suivi à 8 jours du fond d'œil en cliché infrarouge (IR) et en autofluorescence à 488 nm (autofluorescence), montrant des modifications pigmentaires qui dessinent le siège de formation de la bulle.

Autres voies d'administration

Dans des situations cliniques particulières, il peut être nécessaire de réaliser des injections à proximité d'un site pathologique. En particulier, des injections intrastromales cornéennes ont été réalisées pour apporter des vecteurs de thérapie génique [53]. Des implants ont été positionnés dans l'espace supraciliaire pour délivrer des corticoïdes en cas d'uvéite [54].

Dans la pratique courante, la voie intracamérulaire est utilisée pour administrer de la céfuroxime en antibioprophylaxie des endophtalmies postopératoires après une chirurgie de la cataracte [55].

Enfin, des injections de toxine botulinique sont réalisées, en dehors des indications de l'AMM, pour traiter certains strabismes ou des paralysies oculomotrices, un blépharospasme, un spasme hémifacial ou encore dans les muscles de la face à visée esthétique [56].

Conclusion

Administrer tout médicament par la voie qui permet d'obtenir des concentrations efficaces au niveau de son site d'action est l'un des enjeux majeurs d'une thérapie oculaire réussie.

Les données pharmacocinétiques ne sont pas toujours disponibles et les modèles animaux étudiés pas toujours pertinents. Ce sont alors les études pharmacodynamiques chez l'homme qui apportent des éléments pour guider les traitements. Une partie non négligeable de nos pratiques courantes repose sur des données parfois peu solides, utilise des formulations peu adaptées à l'ophtalmologie, et souvent en dehors des indications de l'AMM. Il convient alors d'en informer le patient, de documenter et d'expliquer avec le plus de détails possibles les actes réalisés.

Bibliographie

Les références peuvent être consultées en ligne à l'adresse suivante : http://www.em-consulte.com/e-complement/477020.

Bibliographie

[1] Moldow B, Sander B, Larsen M, Lund-Andersen H. Effects of acetazolamide on passive and active transport of fluorescein across the normal BRB. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999;40:1770–5.

[2] Brockhaus L, Goldblum D, Eggenschwiler L, et al. Revisiting systemic treatment of bacterial endophthalmitis : a review of intravitreal penetration of systemic antibiotics. Clin Microbiol Infect 2019;25:1364–9.

[3] Chhablani J. Fungal endophthalmitis. Expert Rev Anti Infect Ther 2011;9:1191–201.

[4] Vegas-Revenga N, Martín-Varillas JL, Calvo-Río V, et al. Intravenous methylprednisolone induces rapid improvement in non-infectious uveitis : a multicentre study of 112 patients. Clin Exp Rheumatol 2021.

[5] Behar-Cohen FF, Gauthier S, El Aouni A, et al. Methylprednisolone concentrations in the vitreous and the serum after pulse therapy. Retina (Philadelphia, Pa) 2001;21:48–53.

[6] Arora S, Surakiatchanukul T, Arora T, et al. Retinal toxicities of systemic anticancer drugs. Surv Ophthalmol 2021. S0039-6257(21)00129-6.

[7] Wielders LHP, Schouten JSAG, Aberle MR, et al. Treatment of cystoid macular edema after cataract surgery. J Cataract Refract Surg 2017;43:276–84.

[8] Huang Q, Chen R, Lin X, Xiang Z. Efficacy of carbonic anhydrase inhibitors in management of cystoid macular edema in retinitis pigmentosa : a meta-analysis. PLoS One 2017;12, e0186180.

[9] Paganoni S, Macklin EA, Hendrix S, et al. Trial of sodium phenylbutyrate-taurursodiol for amyotrophic lateral sclerosis. N Engl J Med 2020;383:919–30.

[10] Daruich A, Jaworski T, Henry H, et al. Oral ursodeoxycholic acid crosses the blood retinal barrier in patients with retinal detachment and protects against retinal degeneration in an ex vivo model. Neurotherapeutics 2021;18(2):1325–38.

[11] Hussain RM, Gregori NZ, Ciulla TA, Lam BL. Pharmacotherapy of retinal disease with visual cycle modulators. Expert Opin Pharmacother 2018;19:471–81.

[12] Su X-J, Han L, Qi YX, Liu H-W. Efficacy of fenofibrate for diabetic retinopathy : a systematic review protocol. Medicine (Baltimore) 2019;98, e14999.

[13] Blitzer AL, Ham SA, Colby KA, Skondra D. Association of metformin use with age-related macular degeneration : a case-control study. JAMA Ophthalmol 2021;139:302–9.

[14] Berdugo M, Delaunay K, Lebon C, et al. Long-term oral treatment with non-hypoglycemic dose of glibenclamide reduces diabetic retinopathy damage in the Goto-Kakizaki Rat model. Pharmaceutics 2021;13:1095.

[15] Zhang X, Henneman NF, Girardot PE, et al. Systemic treatment with nicotinamide riboside is protective in a mouse model of light-induced retinal degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci 2020;61:47.

[16] Zhang X, Zhang N, Chrenek MA, et al. Systemic treatment with nicotinamide riboside is protective in two mouse models of retinal ganglion cell damage. Pharmaceutics 2021;13:893.

[17] Dayhaw-Barker P. Retinal pigment epithelium melanin and ocular toxicity. Int J Toxicol 2002;21:451–4.

[18] Buszman E, Rózańska R. Interaction of quinidine, disopyramide and metoprolol with melanin in vitro in relation to drug-induced ocular toxicity. Pharmazie 2003;58:507–11.

[19] Jain N, Liao A, Garg SJ, et al. Expanded clinical spectrum of pentosan polysulfate maculopathy : a macula society collaborative study. Ophthalmol. Retina 2021. S2468-6530(21)00227-X.

[20] Fang G, Yang X, Wang Q, et al. Hydrogels-based ophthalmic drug delivery systems for treatment of ocular diseases. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl 2021;127, 112212.

[21] Ghate D, Brooks W, McCarey BE, Edelhauser HF. Pharmacokinetics of intraocular drug delivery by periocular injections using ocular fluorophotometry. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007;48:2230–7.

[22] Thach AB, Dugel PU, Flindall RJ, et al. A comparison of retrobulbar versus sub-Tenon's corticosteroid therapy for cystoid macular edema refractory to topical medications. Ophthalmology 1997;104:2003–8.

[23] Ferrante P, Ramsey A, Bunce C, Lightman S. Clinical trial to compare efficacy and side-effects of injection of posterior sub-Tenon triamcinolone versus orbital floor methylprednisolone in the management of posterior uveitis. Clin Exp Ophthalmol 2004;32:563–8.

[24] Lee TW, Robinson JR. Drug delivery to the posterior segment of the eye : some insights on the penetration pathways after subconjunctival injection. J Ocul Pharmacol Ther 2001;17:565–72.

[25] Kim H, Robinson MR, Lizak MJ, et al. Controlled drug release from an ocular implant : an evaluation using dynamic three-dimensional magnetic resonance imaging. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004;45:2722–31.

[26] Weijtens O, van der Sluijs FA, Schoemaker RC, et al. Peribulbar corticosteroid injection : vitreal and serum concentrations after dexamethasone disodium phosphate injection. Am J Ophthalmol 1997;123:358–63.

[27] Weijtens O, Schoemaker RC, Lentjes EG, et al. Dexamethasone concentration in the subretinal fluid after a subconjunctival injection, a peribulbar injection, or an oral dose. Ophthalmology 2000;107:1932–8.

[28] Kovacs K, Wagley S, Quirk MT, et al. Pharmacokinetic study of vitreous and serum concentrations of triamcinolone acetonide after posterior sub-tenon's injection. Am J Ophthalmol 2012;153:939–48.

[29] Choudhry S, Ghosh S. Intravitreal and posterior subtenon triamcinolone acetonide in idiopathic bilateral uveitic macular oedema. Clin Exp Ophthalmol 2007;35:713–8.

[30] Du W, Sun S, Xu Y, et al. The effect of ocular pigmentation on transscleral delivery of triamcinolone acetonide. J Ocul Pharmacol Ther 2013;29:633–8.

[31] Liang C, Peyman GA, Sun G. Toxicity of intraocular lidocaine and bupivacaine. Am J Ophthalmol 1998;125:191–6.

[32] Soheilian M, Karimi S, Montahae T, et al. Effects of intravitreal injection of bevacizumab with or without anterior chamber paracentesis on intraocular pressure and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness : a prospective study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2017;255:1705–12.

[33] Wang L, Swaminathan SS, Yang J, et al. Dose-response relationship between intravitreal injections and retinal nerve fiber layer thinning in age-related macular degeneration. Ophthalmol Retina 2021;5:648–54.

[34] Stem MS, Rao P, Lee IJ, Woodward MA, et al. Predictors of endophthalmitis after intravitreal injection : a multivariable analysis based on injection protocol and povidone iodine strength. Ophthalmol Retina 2019;3:3–7.

[35] Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, et al. Systemic pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravitreal aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab. Retina 2017;37:1847–58.

[36] Gaudreault J, Fei D, Rusit J, Suboc P, Shiu V. Preclinical pharmacokinetics of ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005;46:726–33.

[37] Joo K, Park SJ, Choi Y, et al. Role of the Fc region in the vitreous half-life of anti-VEGF drugs. Invest Ophthalmol Vis Sci 2017;58:4261–7.

[38] Friedrich S, Cheng YL, Saville B. Finite element modeling of drug distribution in the vitreous humor of the rabbit eye. Ann Biomed Eng 1997;25:303–14.

[39] Degenring RF, Jonas JB. Serum levels of triamcinolone acetonide after intravitreal injection. Am J Ophthalmol 2004;137:1142–3.

[40] Arie Y, Miyai H, Suzuki A, et al. Comparative study on pharmacokinetics and toxicity of intravitreal and sub-Tenon injection of triamcinolone acetonide in ocular tissues. Int J Ophthalmol 2020;13:1864–71.

[41] Inoue M, Takeda K, Morita K, et al. Vitreous concentrations of triamcinolone acetonide in human eyes after intravitreal or subtenon injection. Am J Ophthalmol 2004;138:1046–8.

[42] Naftali Ben Haim L, Moisseiev E. Drug Delivery via the suprachoroidal space for the treatment of retinal diseases. Pharmaceutics 2021;13:967.

[43] Einmahl S, Savoldelli M, D'Hermies F, et al. Evaluation of a novel biomaterial in the suprachoroidal space of the rabbit eye. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002;43:1533–9.

[44] Touchard E, Berdugo M, Bigey P, et al. Suprachoroidal electrotransfer : a nonviral gene delivery method to transfect the choroid and the retina without detaching the retina. Mol Ther 2012;20:1559–70.
[45] Chiang B, Jung JH, Prausnitz MR. The suprachoroidal space as a route of administration to the posterior segment of the eye. Adv Drug Deliv Rev 2018;126:58–66.
[46] Tranos P, Tsiropoulos GN, Koronis S, et al. Comparison of subretinal versus intravitreal injection of recombinant tissue plasminogen activator with gas for submacular hemorrhage secondary to wet age-related macular degeneration : treatment outcomes and brief literature review. Int Ophthalmol 2021;41(12):4037–46.
[47] Daruich A, Parcq J, Delaunay K, et al. Retinal safety of intravitreal rtPA in healthy rats and under excitotoxic conditions. Mol Vis 2016;22:1332–41.
[48] Matet A, Kostic C, Bemelmans AP, et al. Evaluation of tolerance to lentiviral LV-RPE65 gene therapy vector after subretinal delivery in non-human primates. Transl Res 2017;188:40–57.e4.
[49] Matet A, Kostic C, Bemelmans AP, et al. Evaluation of tolerance to lentiviral LV-RPE65 gene therapy vector after subretinal delivery in non-human primates. Transl Res 2017;188:40–57.e4.
[50] Sodi A, Banfi S, Testa F, et al. RPE65-associated inherited retinal diseases : consensus recommendations for eligibility to gene therapy. Orphanet J Rare Dis 2021;16:257.
[51] Gange WS, Sisk RA, Besirli CG, et al. Perifoveal chorioretinal atrophy after subretinal voretigene neparvovec-rzyl for RPE65-mediated Leber congenital amaurosis. Ophthalmol Retina 2021. S2468-6530(21)00106-8.
[52] Mehta N, Robbins DA, Yiu G. Ocular inflammation and treatment emergent adverse events in retinal gene therapy. Int Ophthalmol Clin 2021;61:151–77.
[53] Song L, Bower JJ, Hirsch ML. Preparation and administration of adeno-associated virus vectors for corneal gene delivery. Methods Mol Biol 2020;2145:77–102.
[54] Barbosa Saliba J, Vieira L, Fernandes-Cunha GM, et al. Anti-inflammatory effect of dexamethasone controlled released from anterior suprachoroidal polyurethane implants on endotoxin-induced uveitis in rats. Invest Ophthalmol Vis Sci 2016;57:1671–9.
[55] Chang DF. The ESCRS intracameral cefuroxime study : the debate continues. J Cataract Refract Surg 2021;47:150–2.
[56] Park MY, Ahn KY. Scientific review of the aesthetic uses of botulinum toxin type A. Arch Craniofac Surg 2021;22:1–10.

This page intentionally left blank

Chapitre 3

Pharmacocinétique oculaire

F. Delie, P. Furrer

L'essentiel

- La pharmacocinétique oculaire étudie l'influence des barrières statiques et dynamiques sur la biodisponibilité oculaire des médicaments administrés par différentes voies.
- Elle étudie l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination (ADME) d'un médicament.
- Elle permet de connaître les concentrations de médicaments dans les différents compartiments et tissus de l'œil ainsi que leur demi-vie, en fonction de la dose et de la voie d'administration, paramètres indispensables à une prescription adaptée et efficace.
- Du fait des petits volumes oculaires et de la difficulté de réaliser des dosages oculaires longitudinaux, les études chez l'homme sont rares. Les études sont réalisées chez l'animal et plus souvent chez le lapin ou sur des systèmes de cornée ex vivo, pour ce qui concerne l'instillation.
- Les modélisations pharmacocinétiques, particulièrement pour ce qui concerne le segment postérieur, restent limitées et complexes.
- Les paramètres pharmacocinétiques peuvent être modulés par la variabilité interindividuelle des transporteurs et des enzymes dans les tissus oculaires, du fait de déterminismes génétiques, mais aussi de l'âge, de la pigmentation des tissus et des pathologies oculaires.

Aspects généraux de pharmacocinétique

Pour déployer ses effets thérapeutiques, un principe actif (PA) doit atteindre son site d'action et y rester un certain temps avant d'être éliminé. Le sort du PA est donc aussi important que son activité pharmacologique intrinsèque. La pharmacocinétique correspond à l'étude du sort des principes actifs dans l'organisme en fonction du temps [1]. Elle s'intéresse à l'évolution des concentrations d'un médicament et de ses métabolites éventuels après son administration. Cette connaissance aide à établir des schémas posologiques (fixation de la dose administrée et de la fréquence d'administration), afin de minimiser les effets secondaires indésirables et d'optimiser l'effet thérapeutique d'un médicament.

Cette étude de la cinétique du médicament dans le sang, les tissus et les fluides biologiques tels que les larmes et l'humeur aqueuse conduit à la détermination de divers paramètres – temps de demi-vies (t½), volumes de distribution (Vd), constantes de vitesse d'élimination, clairances, concentrations maximales et (bio)disponibilité –, ainsi qu'à l'établissement de modèles dits « pharmacocinétiques » pouvant être interprétés mathématiquement et permettant de simuler le devenir du médicament dans différentes conditions d'administration.

On peut opposer dans une définition simple la pharmacodynamie et la pharmacocinétique : la pharmacodynamie étudie l'action du médicament sur l'organisme alors que la pharmacocinétique étudie l'effet de l'organisme sur le médicament.

Dans la pharmacocinétique, on distingue quatre étapes ou phases chronologiques différentes, à savoir l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination (encadré 3-1).

Encadré 3-1

Phases de la pharmacocinétique

Les quatre phases pharmacocinétiques sont :
- l'absorption, transfert du principe actif du site d'administration à la circulation générale ;
- la distribution, transfert réversible d'une substance entre les différents organes ;
- le métabolisme (biotransformation) du principe actif par modification de sa structure chimique (formation de métabolites) ;
- l'élimination ou excrétion, épuration de la forme inchangée.

© 2023, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

ABSORPTION, DISTRIBUTION, MÉTABOLISME, ÉLIMINATION (ADME) D'UN MÉDICAMENT

ABSORPTION

L'absorption ou résorption est le passage d'un médicament à travers un tissu ou une membrane biologique depuis son site d'administration vers la circulation générale (sang). L'absorption dépend de la voie d'administration, qui peut être : oculaire, nasale, perlinguale, orale, gastrique, intestinale (ou gastro-intestinale), rectale, transcutanée, sous-cutanée, intramusculaire, etc. L'absorption dépend également des caractéristiques physicochimiques du médicament.

- Seules les molécules dissoutes sont absorbées ; l'hydrosolubilité est donc une condition sine qua non à l'absorption.
- Seules les molécules de petite taille (poids moléculaire < 500 g/mol) sont absorbées. La liaison des molécules à des protéines plasmatiques ou tissulaires présentes dans les fluides biologiques est un frein à leur absorption.
- Le coefficient de partage LogP (P étant la partition de la molécule entre un liquide polaire, une solution aqueuse tamponnée à pH 7,4, et une phase organique apolaire, typiquement l'octanol) est le reflet de la liposolubilité de la forme non ionisée du médicament. Plus le LogP est élevé, plus la molécule est liposoluble et peut traverser les membranes phospholipidiques des cellules. Un équilibre est donc nécessaire entre l'hydrosolubilité et la liposolubilité, la première étant un gage de dissolution dans les fluides biologiques, la seconde permettant la diffusion à travers les membranes biologiques, sans y être piégé.
- La constante d'acidité, pKa, conditionne l'état d'ionisation des molécules. Le pKa correspond à la valeur de pH du milieu biologique pour laquelle les concentrations des formes ionisées et non ionisées du médicament sont égales ; et seule la fraction non ionisée, plus liposoluble, traversera les membranes.

Le passage transmembranaire peut se faire par différents mécanismes (fig. 3-1) :

- la diffusion passive, mode de transfert le plus courant, ne nécessite pas d'énergie et suit un gradient de concentration : les molécules dissoutes se déplacent du milieu où elles sont le plus concentrées vers le milieu le moins concentré. Cette diffusion peut se faire entre les cellules (transport paracellulaire) ou à travers les cellules (transport transcellulaire) ;
- le transport actif, par l'intermédiaire d'un transporteur membranaire, nécessite de l'énergie et s'opère contre un gradient de concentration. Il est spécifique d'une substance et peut être inhibé de façon compétitive ou non. On parle de transport actif d'efflux pour désigner un mécanisme par lequel les cellules rejettent à l'extérieur des composés toxiques grâce notamment à des glycoprotéines-P (gp-P). Cet efflux s'oppose à l'administration de médicaments et se rencontre notamment sur la barrière hémato-encéphalique ;
- la diffusion facilitée est un cas intermédiaire entre la diffusion passive et le transport actif. Comme la première, elle suit un gradient de concentration, mais comme le second, elle doit emprunter une protéine transmembranaire (canal ou transporteur) et est saturable.

On parle d'effet de premier passage pour désigner le captage, la dégradation et la métabolisation de médicaments par les premiers organes traversés (foie, poumons, etc.) avant le passage dans la circulation générale. Cet effet s'oppose donc à l'absorption. Lors d'une administration orale, par exemple, le principe actif peut être dégradé par le suc gastrique (c'est le cas par exemple des médicaments peptidiques) par les enzymes et les bactéries intestinales, ou par le foie. On parle alors d'effet de premier passage. Tout effet de premier passage entraîne la diminution de la disponibilité systémique du médicament.

DISTRIBUTION

La distribution décrit le processus de transfert réversible de substances actives entre les différents organes (généralement à partir de la circulation sanguine vers l'ensemble des tissus et organes). La vitesse de distribution d'une substance active va conditionner l'équilibre qui s'établit entre ses concentrations dans le sang et dans les tissus de l'organisme.

Dans le cas d'une distribution très rapide (fig. 3-2), par rapport à l'élimination, on peut faire l'hypothèse qu'à chaque

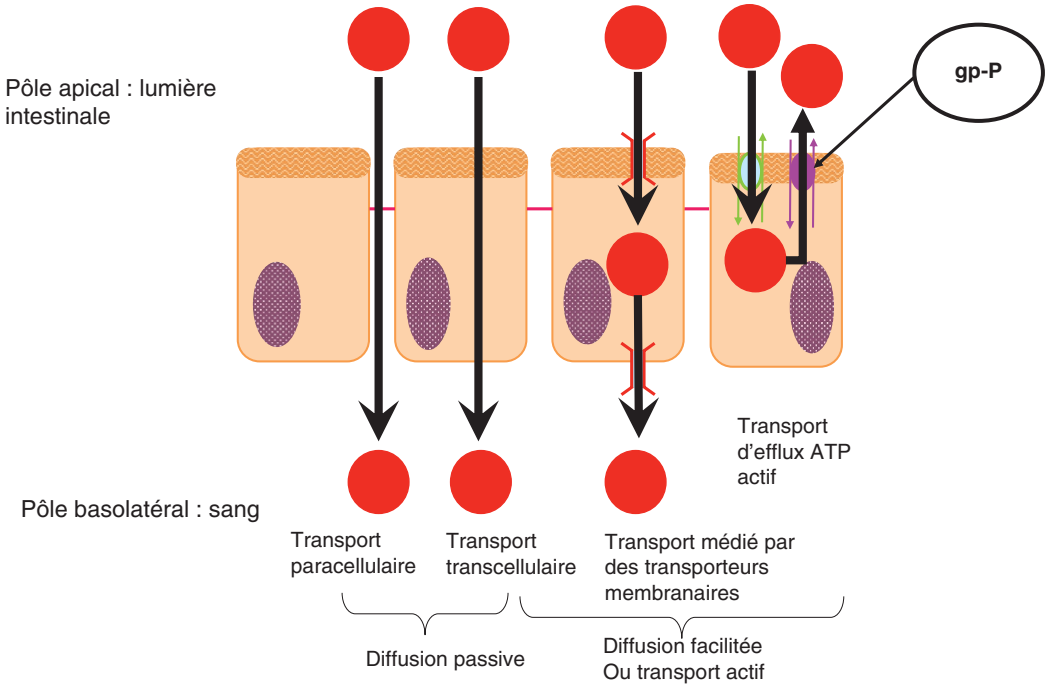


Fig. 3-1 ***Mécanismes du passage transmembranaire à travers la muqueuse intestinale.***

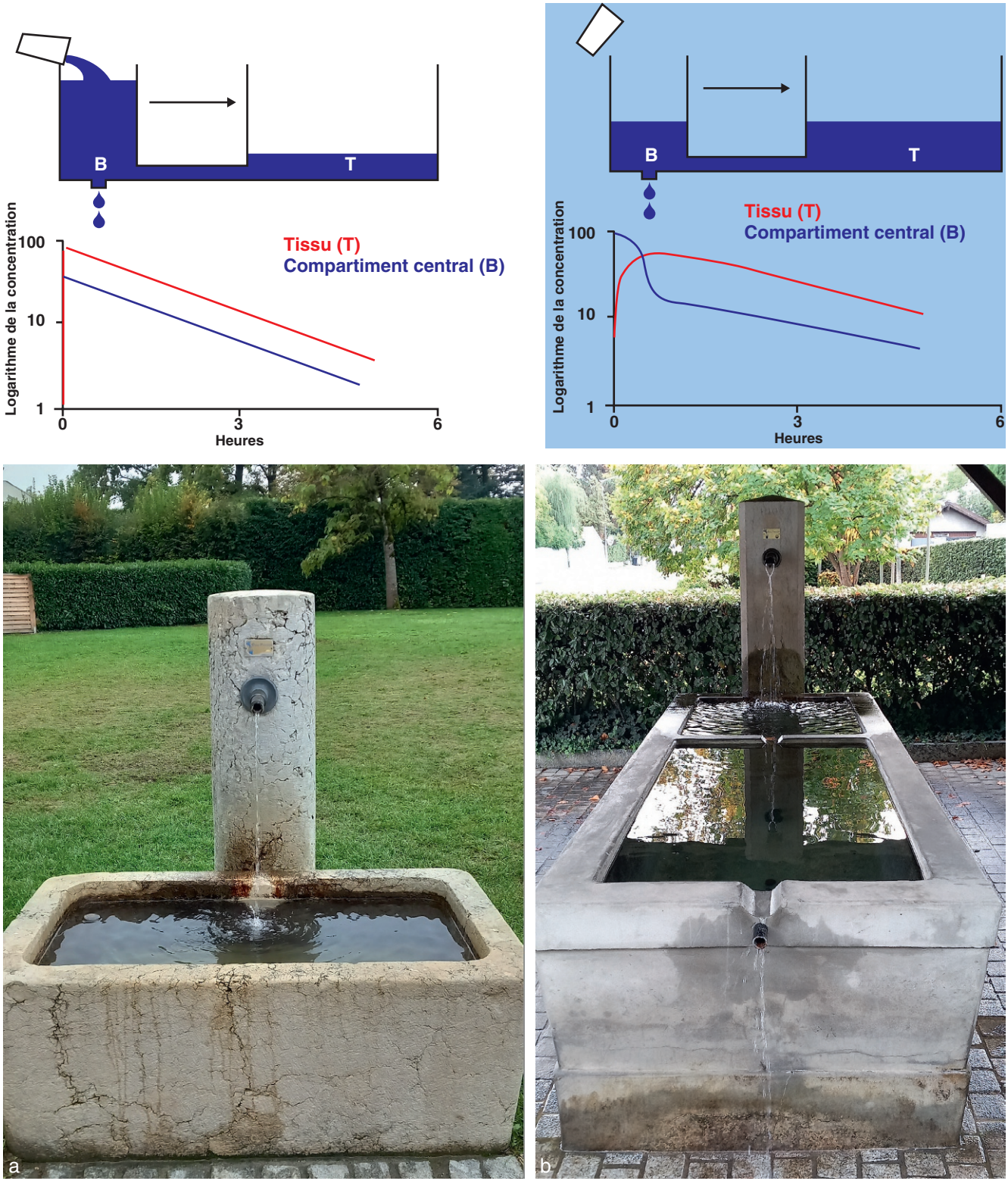


Fig. 3-2 ***Distribution rapide d'un médicament décrite par un modèle monocompartimental (a) et lente correspondant au modèle bicompartimental (b).***

moment la concentration plasmatique (dans le compartiment central, fig. 3-2, B) est proportionnelle à la concentration tissulaire (dans le compartiment périphérique, fig. 3-2, T). Il existe donc un vrai équilibre (qui se voit par le parallélisme des droites d'élimination) ; au contraire de la distribution lente lors de laquelle les concentrations plasmatiques observées ne reflètent pas la situation tissulaire (les courbes d'élimination ne sont pas parallèles au début). Ce n'est qu'après un certain temps qu'un « pseudo-équilibre » s'établit entre le système vasculaire et les tissus, ces derniers faisant office de réservoir de médicament. La cinétique est alors décrite par un modèle à deux compartiments.

Le paramètre pharmacocinétique qui décrit le processus de distribution est le volume apparent de distribution (Vd) dont l'unité habituelle est le litre (ou le litre par kilogramme de poids

corporel). Le Vd est la relation entre la quantité de médicament présente dans l'organisme et la concentration mesurée dans un liquide biologique (généralement le sang ou le plasma).

$$Vd = Quantité\,(mg) / Concentration\,(mg / l)$$

Le Vd représente la capacité d'un médicament de diffuser dans l'organisme et permet de quantifier la répartition d'un médicament au niveau tissulaire : plus il est important, plus la distribution est intense. Malgré son nom, le Vd n'a pas, en général, de signification physiologique. Cependant, il peut donner une indication sur les différents liquides dans lesquels le principe actif est distribué. Un petit Vd (de l'ordre de 3 litres par exemple) indique que le principe actif reste essentiellement dans le plasma alors qu'un grand Vd, excédant le volume corporel, indique une fixation tissulaire importante ; l'halopéridol a par exemple un Vd d'environ 1500 litres chez l'adulte. C'est pourquoi le terme de « volume apparent de distribution » est utilisé pour indiquer qu'il ne s'agit pas d'un vrai volume mais d'un volume virtuel. Le Vd est fonction de la perfusion sanguine des organes, ainsi que de la liaison du médicament aux protéines plasmatiques et aux composantes tissulaires, car seule la fraction libre, non liée, peut traverser les membranes et se distribuer dans les tissus. Les paramètres influant sur l'absorption (taille, polarité, hydrophilie) conditionnent également la distribution.

MÉTABOLISME

Le métabolisme correspond à la biotransformation d'un médicament par les systèmes enzymatiques de l'organisme, notamment ceux du foie (et de ses cytochromes P450), qui génèrent des métabolites, parfois inactifs, parfois actifs pharmacologiquement (cas des benzodiazépines). Dans quelques rares cas, d'autres organes que le foie peuvent jouer un rôle métabolique important. Ainsi, la vitamine D est activée par métabolisme dans les reins. Le métabolisme évite la rémanence de médicaments dans l'organisme et peut être considéré comme une étape de détoxification.

Dans une première phase, des réactions biochimiques d'oxydation, de réduction ou d'hydrolyse ont lieu et impliquent une modification de la structure chimique du médicament lui-même. Durant la seconde phase, l'adjonction d'une autre molécule au médicament rend ce dernier plus hydrophile et facile à éliminer par les reins. L'imipramine est ainsi hydroxylée dans la phase 1 du métabolisme, puis glucuroconjuguée (addition d'acide glucuronique) dans la phase 2.

Les enzymes de biotransformation des médicaments sont présentes en quantité limitée, mais variable dans les hépatocytes. Cette quantité dépend de facteurs génétiques, physiopathologiques (par exemple âge du patient, insuffisance hépatique), ou environnementaux (par exemple comédications, nourriture ingérée). La biotransformation est sujette à inhibition (par exemple lors de la co-administration de deux médicaments métabolisés par la même enzyme et entrant en compétition l'un contre l'autre) ou à induction (par exemple les anti-épileptiques tels que la carbamazépine augmentent la synthèse d'enzymes hépatiques, ce qui accélère leur propre métabolisme).

ÉLIMINATION

L'essentiel de l'élimination des médicaments a lieu par voie rénale sous forme inchangée ou de métabolites. Certaines substances sont éliminées par voie fécale, lacrymale (cas de la rifampicine se fixant sur les lentilles de contact) ou pulmonaire (exemple connu de l'alcool dosable par éthylomètre). Contrairement aux phénomènes de biotransformation, l'excrétion rénale est pratiquement identique chez tous les individus en bonne santé. Les étapes impliquées dans l'excrétion rénale sont la filtration glomérulaire, la sécrétion tubulaire active et la réabsorption tubulaire passive.

Pour les médicaments, on connaît essentiellement trois causes de modification de l'excrétion rénale : l'insuffisance rénale, la diminution de la fonction rénale avec l'âge ou certaines interactions médicamenteuses modifiant le pH urinaire.

La clairance est le paramètre pharmacocinétique décrivant la capacité d'élimination des médicaments et de leurs métabolites de l'organisme. Elle se réfère au volume de sang totalement épuré d'un médicament par unité de temps et s'exprime en volume/temps, par exemple ml/h. On normalise parfois par rapport au poids corporel, par exemple ml/(h × kg). La clairance hépatique et la clairance rénale expriment respectivement la capacité du foie et du rein d'éliminer un médicament donné. La clairance dépend du débit sanguin de l'organe d'élimination et de la capacité enzymatique de cet organe (clairance intrinsèque). La clairance indique la fraction du volume de distribution épurée par unité de temps. À volume de distribution constant, la clairance est inversement proportionnelle au temps de demi-vie d'élimination ($t_{½}$), correspondant au temps nécessaire pour diminuer de moitié les concentrations plasmatiques du médicament.

BIODISPONIBILITÉ SYSTÉMIQUE ET OCULAIRE

La biodisponibilité est définie par la quantité de principe actif qui atteint la circulation générale après administration de la forme médicamenteuse étudiée et par la vitesse avec laquelle le principe actif y parvient. La biodisponibilité est donc la fraction de la dose du médicament administrée qui atteint la circulation générale sous forme inchangée et la vitesse à laquelle elle l'atteint. On distingue :

- la biodisponibilité absolue : caractéristique du médicament, elle se détermine en comparant les taux sanguins après administration par voie intraveineuse et par voie extravasculaire (par exemple voie orale) ;
- la biodisponibilité relative : caractéristique de la forme galénique, elle se calcule en comparant les taux sanguins après administration d'une forme extravasculaire (par exemple orale) à tester et d'une forme de référence (non intraveineuse).

La biodisponibilité peut se visualiser sur des profils plasmatiques et des graphiques suivant les concentrations plasmatiques au cours du temps (fig. 3-3). Après administration intraveineuse, l'aire sous la courbe (ASC) correspond à une biodisponibilité qui, par définition, est de 100 %. Après administration buccale, l'ASC correspond à une biodisponibilité identique dans les meilleurs cas, généralement plus faible, parfois nulle (cas d'un médicament non absorbé).

Les métriques pharmacocinétiques utilisées pour mesurer la biodisponibilité d'une substance contenue dans un médicament sont l'ASC, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et le temps auquel cette concentration maximale est mesurée (temps du pic plasmatique : T_{max}).

Lorsque deux formes galéniques d'un même médicament présentent la même biodisponibilité, on dit qu'elles sont bioéquivalentes, et donc interchangeables. Pour qu'il y ait bioéquivalence, il faut donc que, sur un profil plasmatique, les courbes du médicament à tester et celles du médicament de référence soient superposées, dans la limite de variations admises. Les valeurs d'ASC, de C_{max} et de T_{max} sont donc semblables. Il est à noter que, dans le cas des médicaments topiques, par exemple des collyres mydriatiques, dans le profil plasmatique, la concentration peut être remplacée par la mesure quantitative de l'effet pharmacodynamique significatif, dans ce cas la mydriase.

Les études de bioéquivalences sont requises pour la mise sur le marché de génériques, ou pour toute modification significative de la fabrication du médicament (changement de dosage, de procédé de fabrication ou de formulation et de site de production).

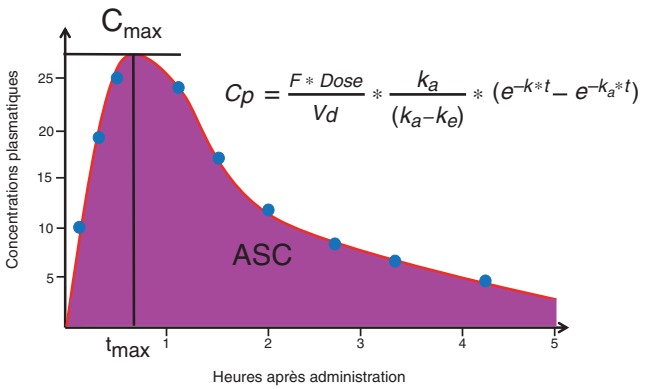


Fig. 3-3 ***Profil plasmatique d'un médicament.***
Évolution des concentrations plasmatiques au cours du temps, et les trois paramètres permettant d'évaluer la biodisponibilité : l'aire sous la courbe (ASC, surface violette) et le pic plasmatique composé de la concentration maximale (C_{max}) et du temps (T_{max}) lors duquel cette concentration est maximale. L'équation de la courbe est donnée (Cp : concentration plasmatique ; F : fraction de la dose absorbée ; Vd : volume de distribution ; k_a : constante de vitesse d'absorption ; k_e : constante de vitesse d'élimination). Les points bleus sont les valeurs expérimentales, la courbe rouge, les valeurs extrapolées.

Spécificités de la pharmacocinétique oculaire

INFLUENCE DES BARRIÈRES OCULAIRES

L'œil, organe unique de la vision, est protégé de l'environnement extérieur par plusieurs barrières efficaces permettant la régulation de l'environnement des tissus oculaires, essentielle pour le maintien de la vision normale. Ces barrières influencent la biodisponibilité oculaire. La figure 3-4 résume les différentes barrières oculaires physiologiques ainsi que les voies d'administration à visée oculaire.

Les barrières rencontrées lors de l'administration de principes actifs dans l'œil sont de nature métabolique, chimique et biologique.

BARRIÈRES MÉTABOLIQUES

La barrière métabolique est essentiellement représentée par des enzymes comme le cytochrome P450, les estérases, l'aldéhyde-oxhydrase, la cyclo-oxygénase, les transférases, etc. trouvées dans les tissus de l'œil (cornée, humeur aqueuse, vitré, iris-corps ciliaire, rétine, cristallin). Les enzymes vont catalyser une réaction métabolique qui transforme le principe actif en métabolites qui peuvent être moins actifs, voire inactifs.

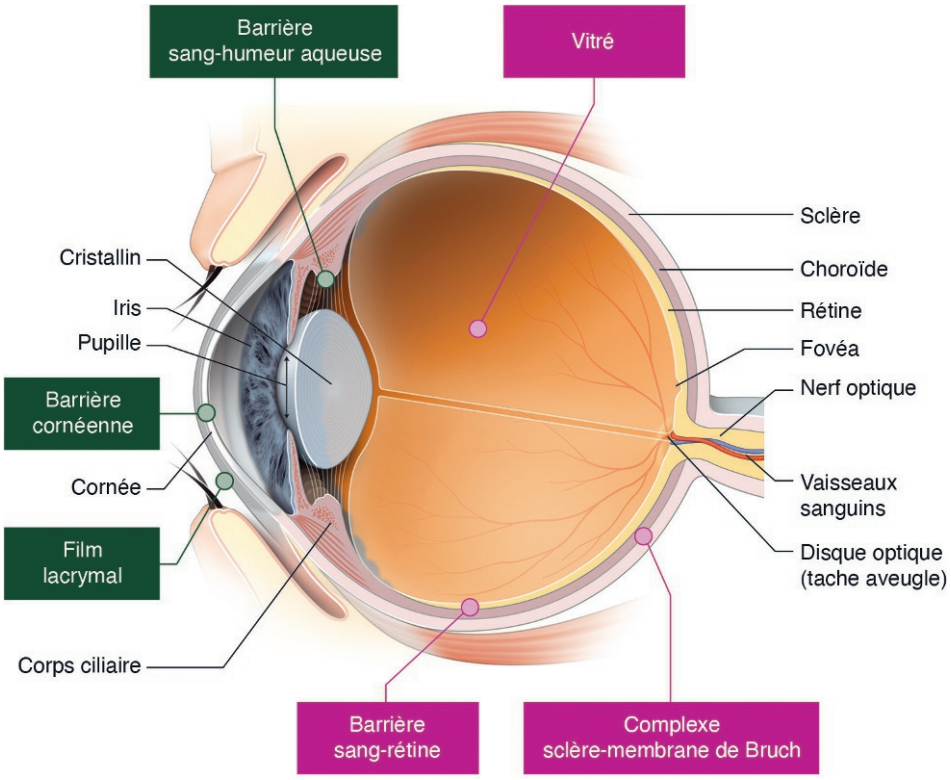


Fig. 3-4 ***Représentation schématique des barrières de l'œil (adapté de [2]).***
En orange, les barrières du segment antérieur, en bleu, celles du segment postérieur.
Source : Cyrille Martinet.

BARRIÈRES PHYSICOCHIMIQUES

Les barrières physicochimiques dépendent directement de la nature de la molécule administrée. Ce sont les propriétés physicochimiques de la molécule elle-même (poids moléculaire, solubilité, forme cristalline, pKa, degré d'ionisation, etc.) qui conditionnent son interaction avec le milieu et les structures biologiques environnantes. En particulier, la solubilité dans le milieu aqueux dicte la concentration maximale que l'on pourra administrer. La structure chimique définit également la stabilité du principe actif. La balance hydrophile/lipophile (LogP) est un facteur primordial dans la diffusion des molécules à travers la cornée.

BARRIÈRES BIOLOGIQUES

Dans les barrières biologiques, on distingue les barrières statiques (cornée, épithélium et jonctions serrées ; conjonctive) et les barrières dynamiques telles que les larmes, le clignement des paupières et le drainage nasolacrymal. Les barrières dynamiques sont les plus restrictives [3].

Film lacrymal et clignement de paupières

Le réflexe palpébral et la dilution dans le liquide lacrymal sont les principales barrières à la diffusion de substances actives administrées par instillation. En effet, les larmes entraînent l'évacuation de la préparation et sa dilution. Le liquide est rapidement évacué sur les joues ou par les canaux nasolacrymaux, entraînant une résorption systémique à partir des fosses nasales.

Cornée

Paradoxalement, la cornée est la barrière principale, mais aussi le site majeur d'absorption pour l'administration dans la chambre antérieure. La cornée est un tissu très imperméable, plus que l'intestin, les poumons ou la muqueuse nasale [4]. Elle se compose d'une alternance d'une couche lipophile (l'épithélium à l'extérieur et l'endothélium à l'intérieur) entourant le stroma hydrophile. L'épithélium comprend plusieurs couches cellulaires étroitement liées par des jonctions serrées qui limitent le passage des molécules hydrophiles. Le stroma, quant à lui, ralentit la diffusion des substances actives lipophiles. Malgré cela, la perméation transcornéenne est la voie principale de passage des substances actives vers l'humeur aqueuse. La structure de la cornée implique que, pour la traverser, les molécules devront présenter des propriétés idéalement amphiphiles, c'est-à-dire qu'elles devront présenter une certaine lipophilie pour pénétrer la couche cellulaire de l'épithélium et de l'endothélium, tout en restant hydrophiles pour pouvoir traverser le stroma.

Conjonctive et sclère

La conjonctive est plus perméable que la cornée, en particulier pour les molécules hydrophiles de haut poids moléculaire. La surface d'échange avec l'extérieur est à peu près 17 fois supérieure à celle de la cornée. Cependant, le passage par la conjonctive ou la sclère conduit à une résorption sanguine avec peu de perméation vers l'œil. Pour certaines substances telles que les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, la voie transsclérale a été décrite comme majoritaire [5].

Pour atteindre le segment postérieur, après administration systémique, une molécule doit pénétrer la barrière sang-œil qui sépare l'œil du reste du corps.

La barrière hémato-oculaire comprend la barrière hémato-aqueuse et la barrière hématorétinienne.

Barrière hémato-aqueuse

Cette barrière se compose des cellules endothéliales de l'uvée. Elle permet le passage de petites molécules lipophiles. L'intégrité de la barrière est compromise lors d'inflammations, rendant ainsi possible le passage de certaines molécules.

Barrière hématorétinienne

Cette barrière est composée de l'épithélium pigmentaire (EP) et l'endothélium des capillaires rétiniens. Les xénobiotiques peuvent atteindre aisément l'espace choroïde extravasculaire, mais la diffusion est ensuite limitée par l'EP.

INFLUENCE DE LA PHYSICOCHIMIE DES MÉDICAMENTS

Les propriétés physicochimiques de la molécule elle-même (poids moléculaire, solubilité, forme cristalline, pKa, degré d'ionisation, surface polaire, etc.) influencent son absorption. En particulier, la solubilité dans le milieu aqueux va dicter la concentration maximale que l'on pourra administrer. La structure chimique va aussi conditionner la stabilité de la substance active. La balance hydrophile/lipophile est mesurée par le LogP, facteur primordial dans la diffusion des molécules à travers toute membrane biologique, en particulier la cornée, la conjonctive et les barrières hémato-oculaires. La lipophilie idéale selon des études faites sur cultures de cellules serait un LogP de 2 à 3 [6, 7]. Une trop grande lipophilie (LogP élevé) se traduit par une rétention dans l'épithélium cornéen et une difficulté à traverser le stroma de nature hydrophile. Tout en étant légèrement lipophile, idéalement, la substance active devrait être soluble dans l'eau, car seules les molécules solubilisées dans le film lacrymal pourront passer à travers la barrière cornéenne.

De manière générale, les substances actives utilisées en ophtalmologie sont celles utilisées par voie systémique, typiquement développées pour la voie orale, simplement reformulées pour la voie oculaire. Cependant, pour certains principes actifs, des études s'attachant à optimiser les propriétés physicochimiques ont été entreprises pour obtenir des dérivés plus adaptés à l'administration sur l'œil [8]. On distingue, parmi ces nouvelles molécules, les dérivés qui sont actifs par eux-mêmes et les promédicaments qui sont des dérivés chimiques ne présentant pas d'activité pharmacologique par eux-mêmes, mais qui, en milieu biologique, sont transformés en molécules actives.

Les stratégies d'amélioration des substances actives sont essentiellement tournées vers l'augmentation de la lipophilie, pour favoriser la perméation transcornéenne, ou l'augmentation de la solubilité aqueuse, pour permettre la formulation de collyres aqueux. Par exemple, l'introduction chimique d'hétérocycle peut augmenter la lipophile et améliorer la perméabilité. De même, diminuer le nombre de groupements donneurs d'hydrogène va aussi favoriser le passage transmembranaire. Cette stratégie permet aussi de diminuer l'affinité avec la gp-P, pompe d'efflux majeure.

Un promédicament est formé par la dérivatisation chimique d'un principe actif pour en modifier les propriétés physicochimiques (la lipophilie, la solubilité, l'ionisation et/ou la stabilité) afin d'améliorer sa perméabilité et sa biodisponibilité, ou de favoriser son hydrosolubilité pour obtenir une formulation aqueuse stable.

Propriétés d'un promédicament

Idéalement, un promédicament doit présenter les propriétés suivantes :

- le principe actif doit présenter des groupements chimiques pouvant être dérivatisés ;
- la liaison entre la partie active et la partie « vecteur » doit être réversible par hydrolyse rapide, chimique ou enzymatique, idéalement au site d'action ;
- l'ensemble doit être biocompatible et non toxique à la concentration thérapeutique, y compris les métabolites issus du clivage du promédicament ;
- la bioréversion se fait après activation par des enzymes telles que des estérases ou des peptidases. La bioconversion doit être optimisée de façon à permettre la libération de la substance active au site d'action, en évitant d'autres sites au niveau desquels on pourrait avoir des effets secondaires ;
- la stabilité doit être suffisante pour le stockage, et une bonne solubilité aqueuse est essentielle pour la formulation de solutions aqueuses ;
- la lipophilie doit être optimisée pour assurer le passage des barrières biologiques.

Les promédicaments sont développés essentiellement pour améliorer les propriétés de molécules ayant de mauvaises caractéristiques de perméation, des problèmes de stabilité en milieu oculaire ou ne pouvant pas être formulées à cause d'une mauvaise solubilité en milieu aqueux. Chimiquement, les promédicaments se composent de la substance active couplée de façon covalente à une partie « vecteur » en présence ou non d'un bras intercalant, encore appelé *spacer* (fig. 3-5). Pour être actif, le promédicament doit être hydrolysé par voie chimique ou enzymatique de façon à redonner la substance active pour qu'elle agisse sur sa cible ; cette étape est appelée bioconversion ou bioréversion (voir fig. 3-5). Lors de la conception du promédicament, le choix du « vecteur » peut se faire en fonction d'un simple changement de lipophilie/hydrophilie, ou faire appel à des processus plus sophistiqués dans lesquels le vecteur interagit avec des récepteurs transmembranaires ou des transporteurs métaboliques présents à la surface des membranes des cellules cibles. Les promédicaments peuvent être bioconvertis à l'extérieur de l'œil, dans les larmes ou dans les tissus oculaires plus profonds après résorption, à différents niveaux. On peut envisager une hydrolyse chimique (en fonction du pH, par exemple), mais cela peut engendrer des problèmes de stabilité lors de la formulation. On préfère s'orienter vers une hydrolyse enzymatique qui permet de mieux cibler les tissus et ne pose pas de problème de stabilité lors du stockage de la formulation.

Les parties greffées sont le plus souvent des acides aminés, des petits peptides, des vitamines qui présentent l'avantage d'être biocompatibles après l'hydrolyse et leur libération. Dans certains cas, ils permettent aussi d'utiliser des voies de perméation utilisant les récepteurs physiologiques.

Le développement de promédicament peut être envisagé quand la molécule active présente des groupements chimiques pouvant être dérivatisés. Typiquement, on utilise les groupements carboxyliques, hydroxyles, amines ou carbonyles pour former des esters, des carbamates, des phosphates ou des oximes qui seront facilement hydrolysés par l'arsenal enzymatique présent in vivo. On prendra comme exemples l'adrénaline et les dérivés de la prostaglandine F2α (PGF2α). Pour plus d'information, le lecteur est renvoyé aux revues de Shirasaki [8] et Chauhan et Khan [2].

L'adrénaline (épinéphrine pour les Anglo-Saxons) est la molécule pour laquelle le premier promédicament oculaire a été développé pour diminuer les effets secondaires de la molécule, responsable en particulier d'irritations oculaires, et de problèmes cardiovasculaires (hypertension, arythmie ventriculaire) liés à la résorption systémique après passage par le canal

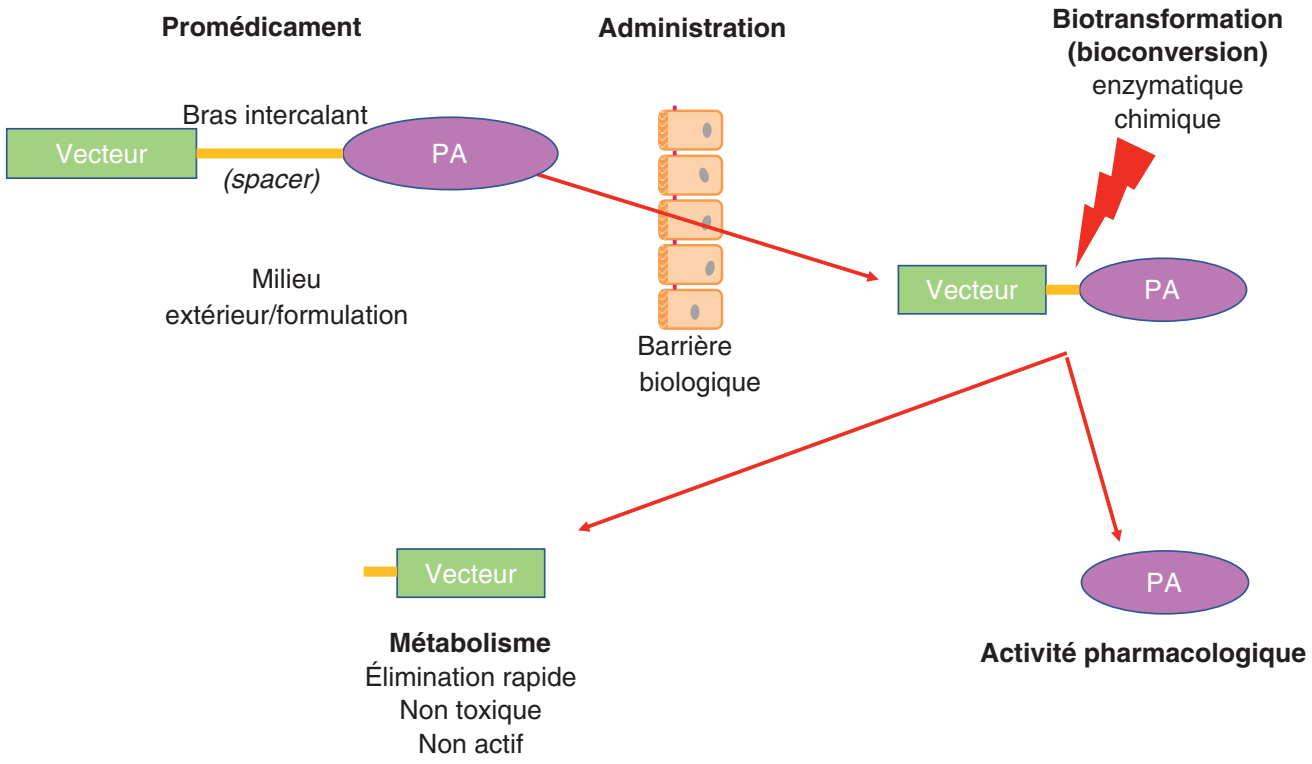


Fig. 3-5 ***Schéma général du principe de promédicament.***
PA : principe actif.

nasolacrymal. En 1978, la synthèse d'un dérivé de l'adrénaline conjuguée à l'acide pivalique est décrite par Hussain et al. [9]. La dipivéfrine, 600 fois plus lipophile, a une meilleure résorption, puisque son coefficient de pénétration à travers la cornée est 17 fois supérieur à celui de la substance mère (fig. 3-6). L'adrénaline est libérée après absorption cornéenne par l'action des estérases. Les études cliniques ont montré une augmentation significative de l'activité pharmacologique. Ce promédicament a été lancé sur le marché sous le nom de Propine® (Allergan) ; il est maintenant retiré du marché aux États-Unis et en Europe.

La PGF2α est une puissante substance active contre l'hypertension intra-oculaire. Mais elle souffre de deux inconvénients majeurs qui limitent son emploi : une faible biodisponibilité et des effets secondaires de type irritatifs à cause d'un carboxyle libre. La dérivatisation a permis d'augmenter la lipophile par un facteur de 2 à 3, améliorant la perméation cornéenne de 30 à 40 fois. Les dérivés méthyle, éthyle, isopropyle obtenus par estérification du groupement carboxyle de la molécule sont beaucoup mieux tolérés et de 10 à 30 fois plus puissants que la molécule mère. L'insertion d'un cycle benzène a encore accru les pouvoirs de cette substance. Quatre analogues des prostaglandines sont actuellement disponibles sur le marché européen (fig. 3-7) : le bimatoprost (Lumigan®), le latanoprost (Xalatan®), le travoprost (Travatan®) et le tafluprost (Taflotan®/Saflutan®). Le tafluprost n'est pas actuellement commercialisé en France. Les dérivés de la PGF2α sont des promédicaments sous forme d'esters qui subissent une transformation enzymatique dans la cornée. Le bimatoprost est un promédicament de type amide.

Le développement de promédicaments est une bonne alternative quand la solution galénique n'est pas possible. Cependant, cette approche peut être longue pour arriver à une molécule non toxique et efficace. Par ailleurs, les variations de l'activité métabolique (polymorphisme génétique ou interaction lors de co-administration) d'un individu à l'autre peuvent aussi freiner le développement de ces molécules avec des réponses interpatients erratiques.

VOIES D'ADMINISTRATION

VOIE TOPIQUE

Les collyres représentent 95 % du marché des médicaments ophtalmiques, malgré une biodisponibilité très faible d'environ 1 à 7 % et un temps de résidence cornéen de 3 à 6 minutes au maximum [10]. Ces caractéristiques obligent la répétition des doses et l'administration de formulations concentrées (ce qui est limité par la solubilité de la substance active).

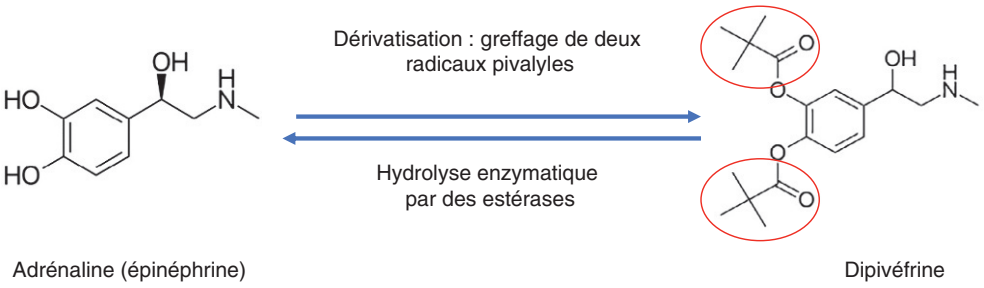


Fig. 3-6 ***Promédicament de l'adrénaline (les radicaux pivalyles sont entourés en rouge).***

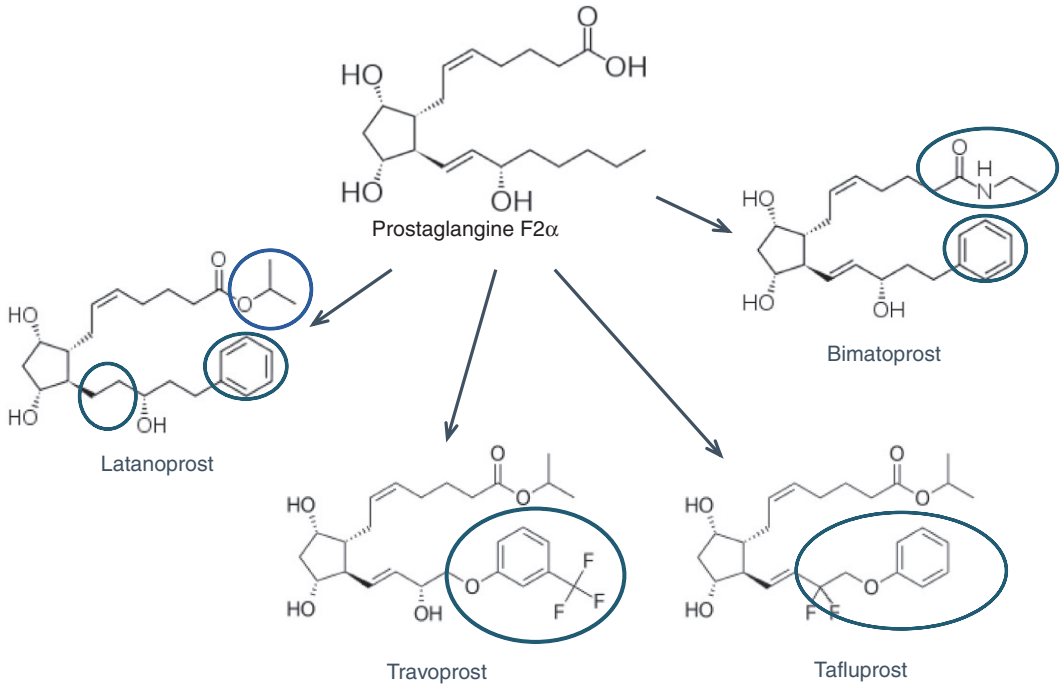


Fig. 3-7 ***Promédicaments dérivés de la prostaglandine F2α utilisés en ophtalmologie (les principales modifications chimiques sont entourées).***

• Historiquement, les *pommades* ont été les premières formulations destinées à prolonger le temps de résidence cornéen (tableau 3-1). Ce sont des formes pharmaceutiques pâteuses composées le plus souvent d'excipient gras. Par leur consistance, elles augmentent le temps de résidence, diminuent l'effet de dilution dû aux larmes et peuvent aussi bloquer l'élimination nasolacrymale. La présence d'excipients lipophiles (huiles) dans les pommades interfère avec la vision. Il est recommandé de les administrer au coucher. Elles conviennent à la formulation de substances actives insolubles en milieu aqueux.

• Les *gels* sont aussi des formes semi-solides composées majoritairement d'eau et dont la viscosité est augmentée par des viscosifiants (ou gélifiants) de façon à ralentir l'élimination de la surface de l'œil. Malgré une forte teneur en eau, ils interfèrent avec la vision. Les gélifiants les plus utilisés sont des dérivés de la cellulose comme l'hypromellose (HPMC), la carmellose (CMC), ou des polymères d'acide polyacrylique (carbomères). Certains constituants des gels peuvent avoir des propriétés mucoadhésives augmentant le temps de résidence cornéen. Les gels étant parfois difficiles à mettre en place en raison de leur haute viscosité, il est proposé des solutions formant des gels in situ. Les solutions liquides, faciles à appliquer, sont converties en un gel avec un temps de résidence allongé [11]. Le changement de viscosité est provoqué par un changement de force ionique, de pH, ou de température lors du contact avec la surface de l'œil. Le Timoptol® LP se présente sous la forme d'une solution à base de gomme gellane qui se gélifie au contact du calcium des larmes qui modifie la force ionique du système (voir tableau 3-1).

Tableau 3-1 – Exemples de formulations ophtalmiques prolongeant le temps de résidence cornéen.

Substance active	Forme galénique	Spécialité
Aciclovir	Pommade ophtalmique	Zovirax®
Aucune	Hydrogel (larmes artificielles)	Gel Larmes®
Timolol	Hydrogel formé in situ	Timoptol® LP
Ciclosporine	Collyre sous forme d'émulsion	Ikervis®
Dexaméthasone et tobramycine	Collyre en suspension	Tobradex®

• Les *émulsions* sont des systèmes dispersés composés d'une phase aqueuse et d'une phase huileuse stabilisée par des agents de type tensioactifs non ioniques. En ophtalmologie, les émulsions avec une phase externe aqueuse sont préférentiellement employées afin de permettre une meilleure tolérance lors de l'administration. Ces émulsions sont indiquées dans le traitement de l'œil sec, car elles apportent à la fois de l'eau et des lipides pour restaurer le film lacrymal. Les micro-émulsions sont des émulsions extrêmement fines stabilisées par la présence d'un co-surfactant [12]. Elles sont plus stables que les émulsions et facilitent la pénétration cornéenne.

• Les *suspensions* sont des systèmes instables composés de particules fines d'une substance active insoluble en milieu aqueux. Elles nécessitent d'être remises en suspension par agitation au moment de l'administration pour assurer la dose administrée. Par ailleurs, la présence de particules complique l'étape de stérilisation indispensable pour la formulation de collyres et excluent la filtration stérilisante. Elles provoquent plus facilement des irritations liées à la présence de particules, surtout si elles ont un diamètre supérieur à 10 µm. La pharmacopée européenne limite la taille des particules à 90 µm avec des restrictions de concentration à partir d'une taille de 25 µm. Ces formulations doivent être soigneusement stabilisées pour éviter toute dégradation au cours du stockage.

• On retient une présentation sous forme de *poudre* (habituellement présentée sous la forme d'un lyophilisat) pour préparation de collyre lorsqu'on est confronté à un problème de stabilité du ou des principe(s) actif(s) en solution. Au moment de l'administration, les poudres doivent être dissoutes ou dispersées dans un solvant ou un véhicule approprié.

• Différentes *approches galéniques* permettent d'améliorer la solubilisation de la substance active, en particulier le développement de micelles. Cette stratégie consiste à associer le principe actif lipophile à un polymère amphiphile. Spontanément, lors de la mise en solution aqueuse, le polymère s'organise pour avoir la partie polaire de sa chaîne vers l'extérieur, créant ainsi une poche lipophile en son cœur dans laquelle les substances actives non solubles peuvent être dissoutes (fig. 3-8). Ces vecteurs présentent une haute capacité de chargement.

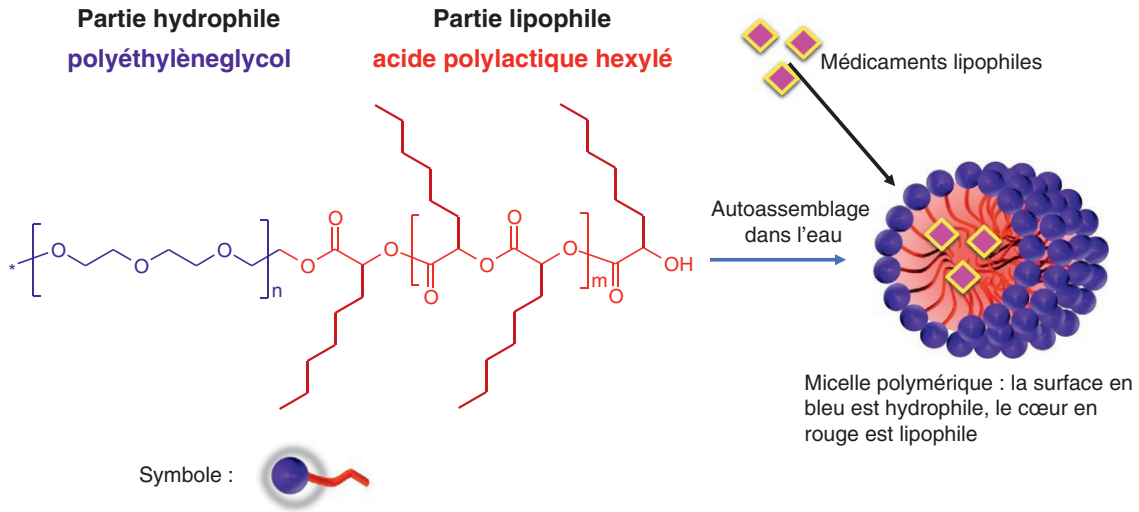


Fig. 3-8 ***Représentation schématique de micelles polymériques améliorant la solubilité aqueuse de principes actifs peu solubles (adapté de [14]).***

- L'hespérétine, antibactérien potentiel, a vu sa solubilité augmenter significativement lors de la préparation de micelles de glycyrrhizinate potassique [13]. De plus, la suspension micellaire a permis d'augmenter significativement la perméation cornéenne.
- Les cyclodextrines sont des sucres cycliques présentant une cavité interne lipophile et une surface extérieure hydrophile, ce qui permet de former un complexe d'inclusion avec un médicament lipophile. Cette approche a été utilisée pour le népafénac [15].
- L'inclusion dans des vésicules lipidiques formées de Labrasol® et Transcutol® en présence d'un tensioactif (polysorbate, Tween®) a permis l'élaboration d'une forme à libération prolongée d'acétazolamide réduisant la pression intraoculaire durant 24 heures [16].
- Une autre plateforme technologique comme le Marinosolv® a été utilisée en particulier pour le tacrolimus, permettant une augmentation de 15 fois de la concentration en tacrolimus dans la cornée comparée à la formulation commerciale [17].

- Les *inserts ophtalmiques* sont des formes solides stériles destinées à être placées dans le sac conjonctival afin d'y libérer le principe actif sur une période prolongée. Ces formulations permettent une libération d'ordre 0 se traduisant par une concentration constante sur une longue période de temps (plusieurs heures), évitant des variations de concentrations dues aux instillations répétées (effets pic-vallée).

AUTRES VOIES D'ADMINISTRATION

L'efficacité des barrières oculaires empêchant le passage des molécules de la chambre antérieure vers la chambre postérieure, l'administration topique n'est pas adaptée aux traitements de pathologies de la chambre postérieure. Différentes approches sont disponibles pour atteindre le compartiment profond de l'œil. De façon générale, ces approches restent plus traumatisantes qu'une simple application topique. Par ailleurs, ces modes d'administration impliquent aussi l'intervention d'un spécialiste, facteur contraignant pour le patient.

- Administration intravitréenne : différentes solutions, suspensions, et différents micelles, liposomes, particules polymériques y sont injectés ou implantés (Ocusert®). Le vitré est un liquide très dense empêchant la diffusion des médicaments qui peuvent mettre plusieurs heures pour diffuser dans l'espace vitréen en entier.
- Administration juxtasclérale : des formulations telles que des microcristaux y sont injectées, formant un dépôt de médicaments comme l'acétate d'anecortave.
- Administration sous-conjonctivale : cette voie nécessite de passer la sclère qui est plus perméable que la cornée sans être dépendante de la lipophile des molécules [10].
- Iontophorèse : application d'un courant de basse intensité pour favoriser la perméation de principes actifs chargés.

Étude pharmacocinétique

MODÉLISATION ET APPROCHE COMPARTIMENTALE

Une étude pharmacocinétique comprend généralement cinq phases : la planification ; l'administration du médicament ; la collecte des échantillons biologiques (généralement des fluides) à différents temps ; le suivi du dosage quantitatif du principe actif dans les échantillons ; et finalement l'interprétation pharmacocinétique. L'objectif de la modélisation est de trouver une représentation simplifiée de la réalité expérimentale et de réduire l'information contenue dans les données expérimentales à un petit nombre de paramètres pharmacocinétiques (par exemple temps de demi-vie et volume de distribution). Le modèle doit permettre de prévoir le comportement du médicament une fois administré. Comme la météorologie, la modélisation pharmacocinétique n'est pas une science exacte ; il est parfois nécessaire d'affiner le modèle pharmacocinétique sur la base de nouvelles expériences.

Dans la modélisation pharmacocinétique, plusieurs modèles sont utilisés.

- Le *modèle compartimental* consiste à diviser l'organisme en une série de compartiments fictifs dans lesquels le médicament circule et où sa concentration est homogène. Ces compartiments n'ont pas forcément de fondement anatomique et leur volume est sans réalité physiologique. Les flux entre compartiments sont décrits par des constantes de transfert, et l'évolution des concentrations au cours du temps, par des systèmes d'équations différentielles. La résolution mathématique de ces derniers produit des sommes de fonctions exponentielles. Il y a autant de fonctions exponentielles qu'il y a de compartiments. Généralement, on se limite à des modèles à 1 ou 2, 3 voire 4 compartiments pour ne pas rendre la résolution mathématique trop complexe. Les études de pharmacocinétiques oculaires utilisent typiquement les compartiments suivants : l'aire précornéenne (larmes), la cornée, l'humeur aqueuse et l'iris/cristallin [18].
- Le *modèle non compartimental* est fondé sur la théorie statistique des moments et s'attache à déterminer un temps de résidence moyen grâce à l'aire sous la courbe des profils de concentrations. Ce modèle convient aux populations homogènes, car il ignore les variabilités interindividuelles.
- Une troisième approche est celle dite *«pharmacocinétique de population»* qui prend en compte un ensemble d'individus, dans lequel chaque individu fournit un petit nombre de mesures pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques, ainsi que certaines données individuelles, morphologiques, physiopathologiques, etc. L'analyse des données complexes combine modélisations mathématiques et statistiques. L'intérêt fondamental de cette approche réside dans la possibilité d'étudier le médicament dans une pathologie cible, mais aussi dans des situations particulières, âges extrêmes de la vie, maladies sévères ou états critiques.

Plusieurs modèles d'étude peuvent être utilisés pour appréhender les interactions des principes actifs avec l'œil. Certains sont plus adaptés à la détermination de l'effet pharmacologique, de la pharmacocinétique, ou de la perméation à travers une barrière spécifique. Les tests sur animaux sont une part essentielle du développement des formes ophtalmiques. Pour des raisons éthiques et économiques, on assiste au développement de tests in vitro ou ex vivo pour permettre de diminuer le nombre d'animaux utilisés lors du développement de nouvelles molécules ou de nouvelles formulations oculaires.

Pour les autres voies d'administration (orale, parentérale), la pharmacocinétique est facilement abordable chez l'homme par dosage dans le plasma à différents temps après administration. Pour la voie oculaire, il n'est pas possible d'avoir accès facilement aux liquides biologiques pour déterminer la vitesse à laquelle la substance active diffuse dans les tissus. De ce fait, les modèles animaux sont essentiels.

Les modèles animaux sont utilisés pour les études de pharmacocinétique et l'établissement de l'activité pharmacologique. De nombreux modèles animaux existent ; tous ne sont pas satisfaisants en raison de différences existant entre les yeux des animaux de laboratoire et l'œil humain. Le lapin est l'animal de choix (tableau 3-2) ; les autres animaux de laboratoire (souris, rats, cochons, chiens, chats ou singes) sont plus rarement utilisés. Par ailleurs, plusieurs études ont mis en évidence que la perméabilité transcornéenne des molécules lipophiles était équivalente chez le lapin et l'homme [19, 20]. Cependant, la perméabilité cornéenne pour certaines substances est plus élevée chez le lapin en raison de l'efficacité du clignement de l'œil chez l'homme avec un drainage plus efficace.

Tableau 3-2 – Comparaison des principaux paramètres anatomiques et physiologiques des yeux de lapin et de l'homme (adapté de [21]).

Paramètres	Homme	Lapin
Diamètre du globe oculaire (mm)	21–25	16–20
Épaisseur cornéenne (mm)	0,8–1,1	0,40
Épaisseur de l'épithélium cornéen (µm)	45,4	33,6
Surface cornéenne (cm^2)	1,04 ± 0,12	1,59 ± 0,22
Volume lacrymal (µl)	7,0	7,5
Sécrétion lacrymale basale moyenne (µl/min)	1,2	0,53
Taux de renouvellement des larmes (%/min)	16	7,1
Membrane de Bowman	Présente	Presque absente
Membrane nictitante	Absente	Présente
pH des larmes	7,4	8,2
Fréquence de clignement des paupières	6–12/min	4/heure

Pour l'établissement des paramètres pharmacocinétiques, il est commun d'avoir recours à des animaux sains. Il existe, cependant, des modèles reproduisant des pathologies oculaires afin de déterminer l'activité pharmacologique de nouvelles molécules ou nouvelles formulations. Ces modèles sont aussi très utiles pour étudier l'intérêt d'une forme galénique comparée à une autre. Des modèles d'uvéites [22], d'infection et d'inflammation par injection de bactéries vivantes ou mortes, ou de lipopolysaccharides [23–25], de développement de diabète expérimental chez des lapins traités à l'alloxane [26] ont été décrits.

La perméabilité cornéenne est souvent étudiée ex vivo sur la cornée excisée d'animaux de laboratoire (lapin, rat) ou obtenue auprès d'abattoirs (porc, bœuf, poulet). Les cornées excisées à partir d'animaux d'abattoir sont une pratique plus éthique dans la mesure où les animaux ne sont pas uniquement abattus à des fins de recherche. Les méthodes fondées sur les cornées excisées permettent d'avoir l'intégralité de la barrière cornéenne (couches cellulaires et équipement enzymatique) et de faire des tests à grande échelle (*screening* à haut débit) de molécules ou de formulations. Il faut, néanmoins, être conscient de la perte d'une partie de l'activité métabolique sur ces modèles ex vivo, car ils sont prélevés post mortem. Afin de conserver au mieux les qualités des tissus excisés, de nombreuses précautions sont nécessaires, en particulier dans le transport des tissus si l'excision ne se fait pas sur le lieu des expérimentations.

Les tests se font à l'aide d'une chambre d'Ussing ou de cellules de Franz fonctionnant sur le même principe (fig. 3-9). Un compartiment donneur contenant la molécule d'intérêt est séparé par une cornée excisée du compartiment receveur dans lequel la molécule diffuse et pourra être dosée à différents temps, permettant d'établir une cinétique de perméation. Des systèmes similaires ont été développés avec des cultures de cellules sur filtre. On peut également évaluer la cytotoxicité d'une substance ou d'une formulation à l'aide de la chambre d'Ussing.

Afin d'optimiser l'utilisation des prélèvements tissulaires sur les animaux, Begum et al. [27] ont proposé de travailler sur des explants prélevés sur des cornées ou sclères de porc, permettant

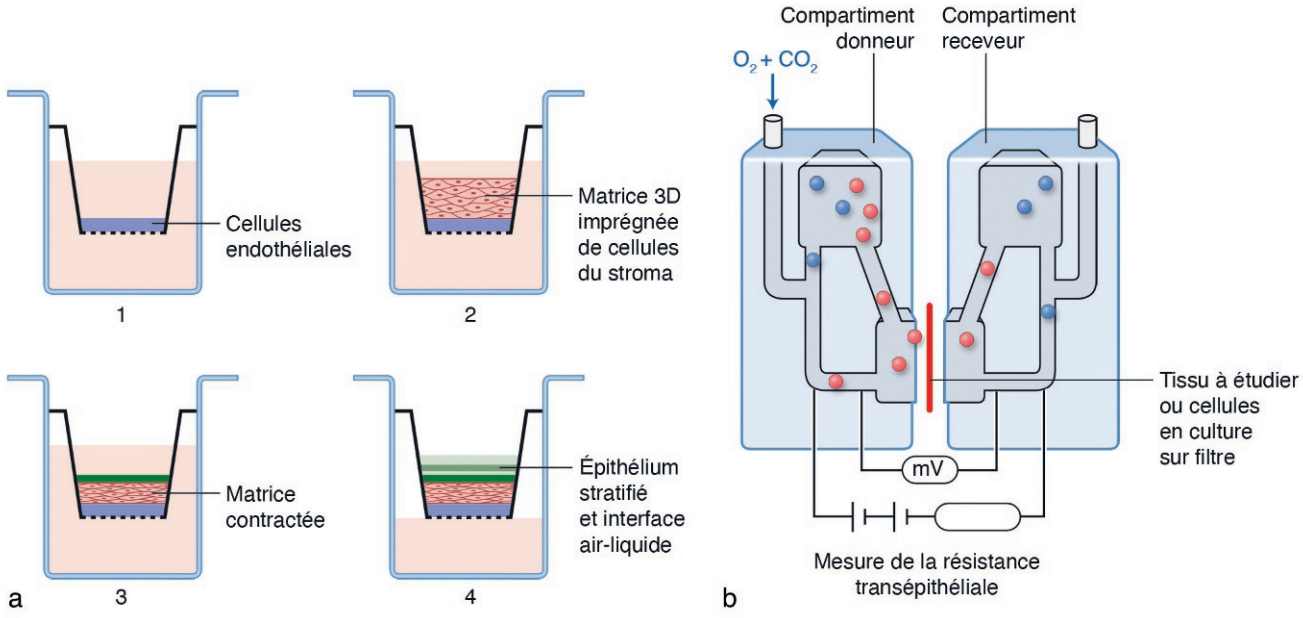


Fig. 3-9 ***Modèle de culture cellulaire 3D reconstruisant la cornée (a) et chambre d'Ussing (b).***
Source : Cyrille Martinet.

ainsi de faire plusieurs études de perméabilité avec une seule cornée. Les explants de 4 à 5 mm de diamètre sont ensuite placés dans des plaques à 96 puits adaptés pour l'étude du transport de molécules.

Les modèles in vitro sur culture de cellules sont très utilisés pour étudier la pénétration d'un principe actif à travers une membrane biologique d'origine animale ou humaine. On peut avoir recours à des cultures de cellules primaires ou utiliser des cellules immortalisées aussi appelées lignées cellulaires. Ces dernières sont commercialement disponibles ; leurs caractéristiques sont stables et permettent d'établir des modèles fiables et reproductibles. L'utilisation de cellules primaires est plus délicate. Celles-ci tendent à perdre assez rapidement leurs spécificités après quelques passages. Elles peuvent aussi manquer de reproductibilité en fonction des prélèvements. Quand c'est possible, on leur préfère les lignées cellulaires établies. Les modèles de culture cellulaire permettent aussi de mieux connaître les mécanismes de pénétration des barrières physiologiques et de mettre au point des stratégies de contournement. Elles permettent également, dans une certaine mesure, d'appréhender la cytotoxicité de certaines molécules ou de potentiels excipients. De nombreux modèles dérivés de tissus oculaires humains ou animaux sont disponibles dans la littérature. Plusieurs revues décrivent en détail ces modèles cellulaires avec leurs avantages et limitations [28–31]. Des exemples de lignées cellulaires disponibles pour l'étude du passage transmembranaire ou de la toxicité sont présentés dans le tableau 3-3. Les cellules peuvent être mises en culture avec une interface eau/eau ou une interface eau/air. Les cellules cultivées en milieu interfacial eau/air présentent une résistance transépithéliale plus élevée, plus proche de la réalité physiologique [32, 33].

Dans le cas de la cornée, la barrière n'est pas une simple couche de cellules comme c'est le cas pour l'épithélium intestinal par exemple. Des modèles plus complexes en 3D avec une superposition de couches ont été développés. Il s'agit de reconstructions de l'épithélium cornéen qui peuvent servir pour des tests de cicatrisation, d'irritation, ou encore pour étudier la perméabilité ou la toxicité de substances [34, 35]. Bien que ne reproduisant pas la complexité d'un organe vivant, ces modèles ont leur utilité et certains sont reconnus par les autorités européennes comme alternatives au test d'irritation oculaire de Draize (par exemple Epiocular®, Epicorneal® de MatTek, États-Unis ; SkinEthic Human Corneal Epithelium® de SkinEthic, France ; LabCyte CORNEA-MODEL24® de Japan Tissue Engineering Co. Ltd., Japon ; MCTT HCE® de Biosolution Co., Ltd, Corée du Sud).

Des modèles 3D reproduisant la courbure de la cornée sont en cours de développement ; cela peut avoir un intérêt dans la mise au point de verre de contact réservoir de principe actif.

Des modèles complètement acellulaires existent pour des *screenings* rapides et efficaces afin de prédire l'absorption par voie cornéenne. Le modèle PAMPA (*parallel artificial membrane permeability assay*) est fondé sur l'utilisation de phospholipides solubilisés dans des solvants organiques. Ce modèle ne reconstitue pas entièrement la barrière, car il y manque, entre autres, les transporteurs et les systèmes enzymatiques. Cependant, c'est une bonne approche pour prédire la diffusion passive de molécules à travers les membranes physiologiques sans sacrifier d'animaux, ni utiliser des cultures cellulaires parfois longues à mettre en œuvre. Cette méthode permet d'étudier l'influence de certains paramètres comme le pH sur le passage de molécules, de comparer deux formulations galéniques ou de faire un criblage de composés d'intérêt. Par exemple, Dargo et al. ont démontré une bonne corrélation avec des tests ex vivo sur cornée de lapin en utilisant 25 principes actifs. Ils ont aussi comparé différentes formulations [50]. Plus récemment, Vincze et al. ont mis au point un modèle pour déterminer la perméabilité cornéenne et un autre pour la rétention cornéenne [51].

Tableau 3-3 – Exemples de lignées cellulaires utilisées en ophtalmologie pour l'étude de la perméabilité tissulaire et de la toxicité.

Lignée cellulaire	Origine	Utilisations	Référence
RCE	Épithélium cornéen de lapin	Perméation	[36]
SIRC	Épithélium cornéen de lapin	Perméabilité, physiologie	[37]
HCK et HCE-T	Kératinocyte de cornée humaine	Perméabilité, physiologie, toxicité, criblage, biologie	[38]
IHCEn	Épithélium cornéen humain	Perméabilité, physiologie	[39, 40]
cHCE	Épithélium cornéen humain	Perméabilité, physiologie	[41]
IOBA-NHC	Conjonctive humaine	Physiologie, perméabilité, toxicité	[42]
CJ4.1A, CJ4.3C	Conjonctive de rat	Perméabilité, physiologie	[43]
RPE65	Rétine humaine	Barrière hématorétinienne externe	[44]
CRALP	Rétine humaine	Barrière hématorétinienne externe, perméabilité vers le segment postérieur	[45]
ARPE-19	Rétine humaine	Perméabilité, physiologie, toxicité	[46]
RPE-J	Rétine de rat	Toxicité	[47]
D407	Rétine humaine	Physiologie, transport	[48]
BRCEC	Endothélium capillaire rétinien bovin	Physiologie, transport	[49]
TRiBRB	Endothélium capillaire rétinien	Physiologie, transport	[45]

PHARMACOCINÉTIQUE DU SEGMENT ANTÉRIEUR – MODÉLISATION

Du point de vue pharmacocinétique, la différence majeure entre le segment antérieur de l'œil et le segment postérieur réside dans la nature des profils hydrodynamiques des fluides ou liquides biologiques qu'ils contiennent. Dans le segment antérieur, l'humeur aqueuse est sécrétée principalement par les cellules épithéliales non pigmentées du corps ciliaire et est éliminée par le trabéculum. On a affaire à un fluide dynamique. À l'inverse, le corps vitré n'est pas constamment renouvelé. On peut le considérer comme un fluide statique, non agité.

L'absorption cornéenne des médicaments est faible (fig. 3-10), en raison d'un effet de premier passage important (drainage nasolacrymal de la dose instillée, élimination par larmoiement ou clignement des paupières, liaison aux protéines présentes dans les larmes ou métabolisme) [52]. On parle alors de clairance précornéenne et il en résulte que seuls 1 à 7 % de la dose en moyenne traversent la cornée et que le temps de résidence moyenne sur la cornée est de 3 à 6 minutes. L'absorption est conditionnée par les propriétés physicochimiques des substances actives ; la phényléphrine, très hydrophile, traverse lentement la cornée, alors que la pilocarpine, modérément lipophile, est rapidement absorbée.

Le protocole pour une étude pharmacocinétique du segment antérieur chez le lapin comprend par exemple l'instillation dans l'œil droit de 25 µl de la formulation à tester (par exemple des micelles de ciclosporine A), puis le prélèvement de 2 µl de liquide lacrymal à des temps précis (par exemple 0, 1, 3, 6, 8, 10 jusqu'à 180 minutes après instillation), et enfin le dosage de la substance active par des méthodes analytiques sensibles, précises et robustes, comme la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse [14]. L'expérience est répétée sur un nombre suffisant de lapins. À l'aide de logiciel informatique, par exemple WinNonlin® 5.2, il est possible de calculer sur la base des concentrations obtenues le temps de demi-vie d'élimination ($t_{½}$), la concentration maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe (ASC) (fig. 3-11) [14]. Si l'on souhaite établir un profil de distribution d'une substance active dans les tissus, le protocole expérimental comprend tout d'abord des instillations répétées durant un certain laps de temps (par exemple 5 jours) dans un œil, l'œil controlatéral servant de référence. Puis, l'animal est sacrifié et les différents tissus oculaires sont prélevés (cornée, iris-corps ciliaires, humeur aqueuse voire corps vitré) pour y doser la substance active d'intérêt.

Le monitorage du temps de résidence cornéenne peut également faire appel à d'autres techniques telles que le marquage chimique (un groupe fluorescent est greffé à la molécule étudiée dont on peut mesurer la concentration à la surface de l'œil par fluorimétrie) ou radiochimique (un isotope radioactif est ajouté à la molécule étudiée et émet des radiations gamma que l'on détecte par tomographie) [53, 54].

PHARMACOCINÉTIQUE DU SEGMENT POSTÉRIEUR – MODÉLISATION

Les études pharmacocinétiques sur le segment postérieur de l'œil reposent principalement sur le dosage de substance active dans des prélèvements d'humeur vitrée après injection intravitréenne [53]. On peut en déduire la distribution dans l'humeur vitrée du médicament, mais aussi sa clairance et donc son temps de demi-vie. Il existe également des techniques de microdialyse permettant un prélèvement continu de vitré.

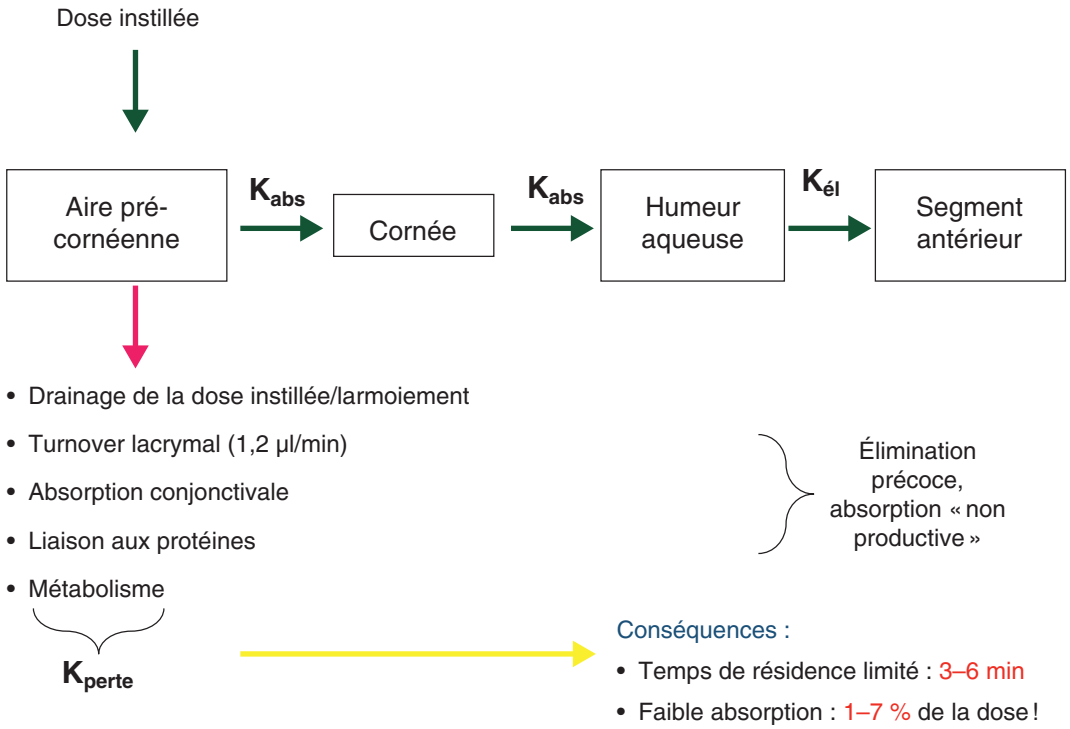
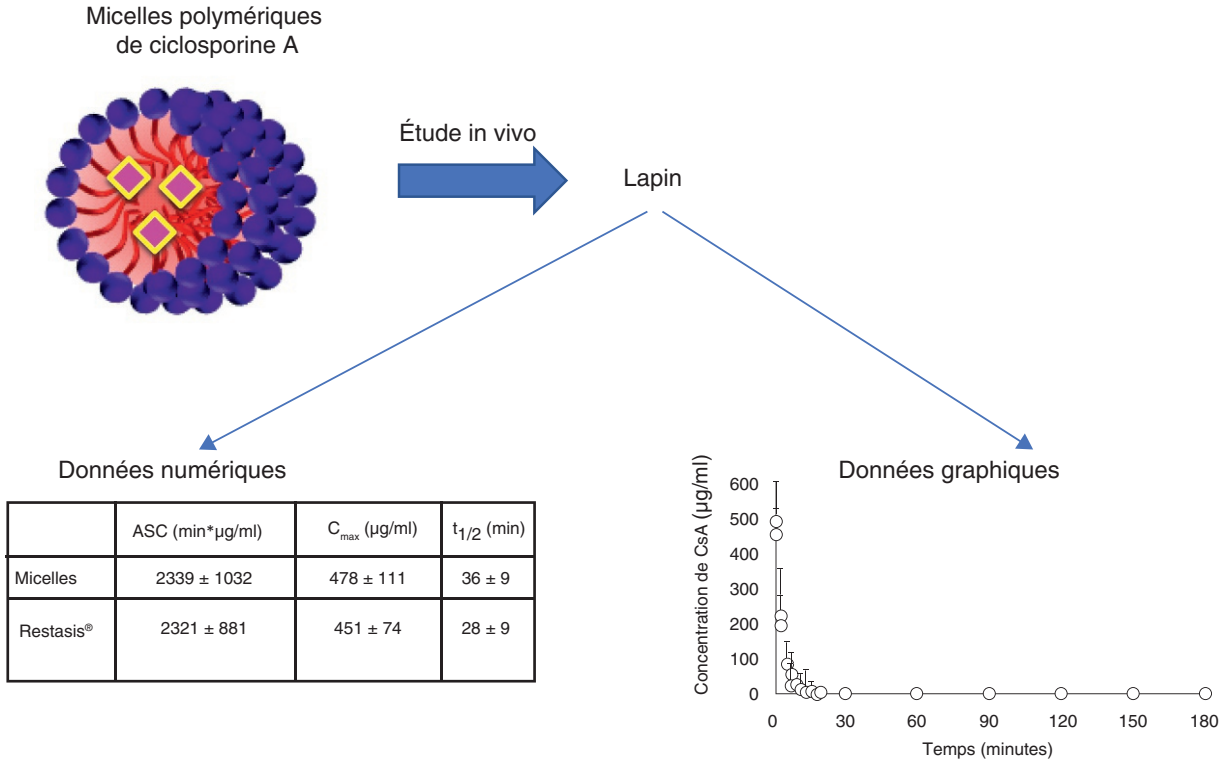


Fig. 3-10 ***Absorption cornéenne des médicaments.***
Mécanismes de clairance précornéenne contribuant à une élimination du médicament avant absorption. K_{abs}, $K_{él}$, K_{perte} représentent les constantes de vitesse d'absorption, d'élimination ou de perte, respectivement.



	ASC (min*µg/ml)	C_{max} (µg/ml)	$t_{1/2}$ (min)
Micelles	2339 ± 1032	478 ± 111	36 ± 9
Restasis®	2321 ± 881	451 ± 74	28 ± 9

Fig. 3-11 ***Étude pharmacocinétique du segment antérieur chez le lapin.***
Exemple d'un collyre à base de ciclosporine A.

Conclusion

La pharmacocinétique oculaire se distingue de la pharmacocinétique systémique classique par sa complexité due aux différentes barrières oculaires, aux différentes cibles de traitement (segment antérieur versus postérieur), à la dynamique des fluides biologiques (humeur aqueuse et vitré) et aux différentes voies d'administration.

Grâce, entre autres, à des cultures cellulaires, des progrès considérables ont été réalisés dans la compréhension des propriétés des tissus oculaires, qui sont autant de barrières à l'absorption des médicaments. L'étude des tissus antérieurs (cornée, conjonctive et sclère) et l'établissement des propriétés moléculaires souhaitées pour contourner ces barrières ont abouti à la conception de nouvelles formulations galéniques et à l'expérimentation de nouvelles voies d'administration. Une meilleure connaissance de l'équipement enzymatique des tissus oculaires a permis le développement de nouveaux promédicaments. De plus, l'innovation dans la science des matériaux et de la chimie des polymères a contribué à la mise au point d'inserts et aussi d'implants biodégradables qui prolongent la libération du médicament, réduisant ainsi drastiquement la fréquence de dosage et améliorant l'observance du patient.

Indépendamment de ces avancées, il existe encore des besoins non satisfaits pour faire progresser la pharmacocinétique oculaire au niveau supérieur. Par exemple, le manque de modèles pour extrapoler les résultats des espèces animales précliniques à l'homme subsiste toujours, malgré le grand nombre d'études menées chez diverses espèces. Avec les récents progrès des nouveaux systèmes d'administration intraoculaire, un autre domaine nécessitant une intervention pharmacocinétique est le développement d'une corrélation in vitro-in vivo. Étant donné qu'il y aura une demande croissante de criblage de divers prototypes de systèmes d'administration au cours de la phase de développement afin d'identifier le système d'administration idéal avec le profil pharmacocinétique souhaité, un modèle de corrélation serait précieux pour minimiser le nombre d'études précliniques/cliniques requises. De plus, l'un des principaux objectifs de la collecte d'informations pharmacocinétiques est d'établir une corrélation avec les données d'efficacité ou de sécurité afin qu'une dose et qu'un schéma posologique optimaux puissent être établis. En l'absence d'une telle corrélation, des données pharmacocinétiques autonomes ont une utilité limitée.

Enfin, le développement de nouvelles thérapies oculaires doit toujours considérer l'augmentation du temps de résidence afin de diminuer les fréquences d'administration, mais aussi la diminution de la résorption systémique des molécules pour favoriser l'activité thérapeutique oculaire en diminuant les effets secondaires systémiques.

Bibliographie

Les références peuvent être consultées en ligne à l'adresse suivante : http://www.em-consulte.com/e-complement/477020.

Bibliographie

[1] DuCharme MP, Shargel L. Shargel and Yu's Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics. 8th ed. Montreal: McGraw Hill Education & Medic; 2022.

[2] Chauhan A, Khan T. Prodrugs. Current development and applications in ocular drug delivery. J Drug Deliv Sci Technol 2021;66, 102836.

[3] Lee SS, Robinson MR. Novel drug delivery systems for retinal diseases. Ophthalmic Res 2009;41(3):124–35.

[4] Sasaki H, Yamamura K, Mukai T, et al. Enhancement of ocular drug penetration. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst 1999;16(1):85–146.

[5] Ghate D, Edelhauser HF. Ocular drug delivery. Expert Opin Drug Deliv 2006;3(2):275–87.

[6] Schoenwald RD, Huang HS. Corneal penetration behavior of beta-blocking agents I : Physiochemical factors. J Pharm Sci 1983;72(11):1266–72.

[7] Schoenwald RD, Ward RL. Relationship between steroid permeability across excised rabbit cornea and octanol-water partition coefficients. J Pharm Sci 1978;67(6):786–8.

[8] Shirasaki Y. Molecular design for enhancement of ocular penetration. J Pharm Sci 2008;97(7):2462–96.

[9] Hussain A, Kulkarni P, Perrier D. Prodrug approaches to enhancement of physicochemical properties of drugs IX : acetaminophen prodrug. J Pharm Sci 1978;67(4):545–6.

[10] Urtti A. Challenges and obstacles of ocular pharmacokinetics and drug delivery. Adv Drug Deliv Rev 2006;58(11):1131–5.

[11] Majeed A, Khan NA. Ocular in situ gel : an overview. J Drug Del Ther 2019;9(1).

[12] Ustundag Okur N, Caglar ES, Siafaka PI. Novel ocular drug delivery systems : an update on microemulsions. J Ocul Pharmacol Ther 2020;36(6):342–54.

[13] Zhang F, Chen H, Lan J, et al. Preparation and in vitro/in vivo evaluations of novel ocular micelle formulations of hesperetin with glycyrrhizin as a nanocarrier. Exp Eye Res 2021;202, 108313.

[14] Rodriguez-Aller M, Kaufmann B, Guillarme D, et al. In vivo characterisation of a novel water-soluble Cyclosporine A prodrug for the treatment of dry eye disease. Eur J Pharm Biopharm 2012;80(3):544–52.

[15] Shelley H, Grant M, Smith FT, et al. Improved ocular delivery of nepafenac by cyclodextrin complexation. AAPS PharmSciTech 2018;19(6):2554–63.

[16] Naguib SS, Hathout RM, Mansour S. Optimizing novel penetration enhancing hybridized vesicles for augmenting the in-vivo effect of an anti-glaucoma drug. Drug Deliv 2017;24(1):99–108.

[17] Siegl C, König-Schuster M, Nakowitsch S, et al. Pharmacokinetics of topically applied tacrolimus dissolved in Marinosolv, a novel aqueous eye drop formulation. Eur J Pharm Biopharm 2019;134:88–95.

[18] Agrahari V, Mandal A, Agrahari V, et al. A comprehensive insight on ocular pharmacokinetics. Drug Deliv Transl Res 2016;6(6):735–54.

[19] Fauser S, Kalbacher H, Alteheld N, et al. Pharmacokinetics and safety of intravitreally delivered etanercept. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2004;242(7):582–6.

[20] Iyer MN, He F, Wensel TG, et al. Clearance of intravitreal moxifloxacin. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006;47(1):317–9.

[21] Watsky MA, Jablonski MM, Edelhauser HF. Comparison of conjunctival and corneal surface areas in rabbit and human. Curr Eye Res 1988;7(5):483–6.

[22] Ozcimen M, Sakarya Y, Ozcimen S, et al. Clearance of intravitreal daptomycin in uveitis-induced rabbit model. Curr Eye Res 2015;40(6):598–603.

[23] Coco RM, López MI, Pastor JC, Nozal MJ. Pharmacokinetics of intravitreal vancomycin in normal and infected rabbit eyes. J Ocul Pharmacol Ther 1998;14(6):555–63.

[24] Meredith TA. Antimicrobial pharmacokinetics in endophthalmitis treatment : studies of ceftazidime. Trans Am Ophthalmol Soc 1993;91:653–99.

[25] Park SS, Vallar RV, Hong CH, et al. Intravitreal dexamethasone effect on intravitreal vancomycin elimination in endophthalmitis. Arch Ophthalmol 1999;117(8):1058–62.

[26] Bienert A, Kamińska A, Olszewski J, et al. Pharmacokinetics and ocular disposition of paracetamol and paracetamol glucuronide in rabbits with diabetes mellitus induced by alloxan. Pharmacol Rep 2012;64(2):421–7.

[27] Begum G, Leigh T, Courtie E, et al. Rapid assessment of ocular drug delivery in a novel ex vivo corneal model. Sci Rep 2020;10(1):11754.

[28] Barar J, Asadi M, Mortazavi-Tabatabaei SA, Omidi Y. Ocular drug delivery ; impact of in vitro cell culture models. J Ophthalmic Vis Res 2009;4(4):238–52.

[29] Hornof M, Toropainen E, Urtti A. Cell culture models of the ocular barriers. Eur J Pharm Biopharm 2005;60(2):207–25.

[30] Sarmento B, Andrade F, da Silva SB, et al. Cell-based in vitro models for predicting drug permeability. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2012;8(5):607–21.

[31] Shafaie S, Hutter V, Cook MT, et al. In vitro cell models for ophthalmic drug development applications. Biores Open Access 2016;5(1):94–108.

[32] Chang JE, Basu SK, Lee VH. Air-interface condition promotes the formation of tight corneal epithelial cell layers for drug transport studies. Pharm Res 2000;17(6):670–6.

[33] Yang JJ, Ueda H, Kim K, Lee VH. Meeting future challenges in topical ocular drug delivery : development of an air-interfaced primary culture of rabbit conjunctival epithelial cells on a permeable support for drug transport studies. J Control Release 2000;65(1-2):1–11.

[34] Minami Y, Sugihara H, Oono S. Reconstruction of cornea in three-dimensional collagen gel matrix culture. Invest Ophthalmol Vis Sci 1993;34(7):2316–24.

[35] Reichl S, Döhring S, Bednarz J, Müller-Goymann CC. Human cornea construct HCC-an alternative for in vitro permeation studies ? A comparison with human donor corneas. Eur J Pharm Biopharm 2005;60(2):305–8.

[36] Araki K, Ohashi Y, Sasabe T, et al. Immortalization of rabbit corneal epithelial cells by a recombinant SV40-adenovirus vector. Invest Ophthalmol Vis Sci 1993;34(9):2665–71.

[37] Phillips CA, Melnick JL, Burkhardt M. Isolation, propagation and neutralization of rubella virus in cultures of rabbit cornea (SIRC) cells. Proc Soc Exp Biol Med 1966;122(3):783–6.

[38] Araki-Sasaki K, Ohashi Y, Sasabe T, et al. An SV40-immortalized human corneal epithelial cell line and its characterization. Invest Ophthalmol Vis Sci 1995;36(3):614–21.

[39] Kim HJ, Ryu YH, Ahn JI, et al. Characterization of immortalized human corneal endothelial cell line using HPV 16 E6/E7 on lyophilized human amniotic membrane. Korean J Ophthalmol 2006;20(1):47–54.

[40] Reichl S. Cell culture models of the human cornea - a comparative evaluation of their usefulness to determine ocular drug absorption in-vitro. J Pharm Pharmacol 2008;60(3):299–307.

[41] Xiang CD, Batugo M, Gale DC, et al. Characterization of human corneal epithelial cell model as a surrogate for corneal permeability assessment : metabolism and transport. Drug Metab Dispos 2009;37(5):992–8.

[42] Diebold Y, Calonge M, Enríquez de Salamanca A, et al. Characterization of a spontaneously immortalized cell line (IOBA-NHC) from normal human conjunctiva. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44(10):4263–74.

[43] O'Sullivan NL, Baylor 3rd AE, Montgomery PC. Development of immortalized rat conjunctival epithelial cell lines : an in vitro model to examine transepithelial antigen delivery. Exp Eye Res 2007;84(2):323–31.

[44] Constable PA, Lawrenson JG. Glial cell factors and the outer blood retinal barrier. Ophthalmic Physiol Opt 2009;29(5):557–64.

[45] Hosoya K, Tomi M, Ohtsuki S, et al. Conditionally immortalized retinal capillary endothelial cell lines (TR-iBRB) expressing differentiated endothelial cell functions derived from a transgenic rat. Exp Eye Res 2001;72(2):163–72.

[46] Dunn KC, Aotaki-Keen AE, Putkey FR, Hjelmeland LM. ARPE-19, a human retinal pigment epithelial cell line with differentiated properties. Exp Eye Res 1996;62(2):155–69.

[47] Nabi IR, Mathews AP, Cohen-Gould L, et al. Immortalization of polarized rat retinal pigment epithelium. J Cell Sci 1993;104(Pt 1):37–49.

[48] Davis AA, Bernstein PS, Bok D, Turner J, et al. A human retinal pigment epithelial cell line that retains epithelial characteristics after prolonged culture. Invest Ophthalmol Vis Sci 1995;36(5):955–64.
[49] Tretiach M, van Driel D, Gillies MC. Transendothelial electrical resistance of bovine retinal capillary endothelial cells is influenced by cell growth patterns : an ultrastructural study. Clin Exp Ophthalmol 2003;31(4):348–53.
[50] Dargo G, Vincze A, Muller J, Kiss HJ, et al. Corneal-PAMPA : a novel, non-cell-based assay for prediction of corneal drug permeability. Eur J Pharm Sci 2019;128:232–9.
[51] Vincze A, Dargo G, Racz A, Balogh GT. A corneal-PAMPA-based in silico model for predicting corneal permeability. J Pharm Biomed Anal 2021;203, 114218.
[52] Durairaj C. Ocular pharmacokinetics. Handb Exp Pharmacol 2017;242:31–55.
[53] Del Amo EM, Rimpela AK, Heikkinen E, et al. Pharmacokinetic aspects of retinal drug delivery. Prog Retin Eye Res 2017;57:134–85.
[54] Ghate D, Brooks W, McCarey BE, Edelhauser HF. Pharmacokinetics of intraocular drug delivery by periocular injections using ocular fluorophotometry. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007;48(5):2230–7.

Pour en savoir plus

Agrahari V, Mandal A, Agrahari V, et al. A comprehensive insight on ocular pharmacokinetics. Drug Deliv Transl Res 2016;6(6):735–54.
Barot M, Bagui M, Gokulgandhi MR, et al. Prodrug strategies in ocular drug delivery. Med Chem 2012;8(4):753–68.
Hornof M, Toropainen E, Urtti A. Cell culture models of the ocular barriers. Eur J Pharm Biopharm 2005;60(2):207–25.
Maulvi FA. Recent advances in ophthalmic preparations : Ocular barriers, dosage forms and routes of administration. Int J Pharm 2021;608, 121105.
Shirasaki Y. Molecular design for enhancement of ocular penetration. J Pharm Sci 2008;97(7):2462–96.
Yellepeddi VK, Palakurthi S. Recent advances in topical ocular drug delivery. J Ocul Pharmacol Ther 2016;32(2):67–82.

CHAPITRE 4

Pharmacodynamie oculaire

Récepteurs des médicaments et autres cibles thérapeutiques

F. BEHAR-COHEN

L'essentiel

- La plupart des médicaments agissent par liaison à des protéines qui sont des récepteurs transmembranaires ou nucléaires. Les médicaments peuvent agir comme agonistes ou antagonistes des récepteurs.
- L'activation d'un récepteur peut faire intervenir un mécanisme de transduction qui met en jeu un second messager.
- On distingue quatre grandes classes de récepteurs : les récepteurs-canaux activés par la liaison d'un ligand, les récepteurs couplés aux protéines G, les récepteurs liés à l'activité d'une kinase et les récepteurs nucléaires.
- D'autres médicaments agissent en modifiant une activité enzymatique, ou agissent en neutralisant un facteur de croissance, ou en interférant avec l'expression d'une protéine endogène.

Introduction

La pharmacodynamie est l'étude des effets biologiques des médicaments sur l'organisme. La traduction de la pharmacodynamie, sur le plan clinique, est centrée sur l'intérêt de ces effets pour modifier ou corriger des altérations organiques ou cellulaires de l'organisme (pharmacologie).

Les effets pharmacologiques des médicaments sont obtenus par des interactions médicament/récepteur ou par des interactions entre des médicaments et des composants tissulaires comme la matrice extracellulaire, ou un composant spécifique de la cellule (par exemple des acides nucléiques ou des organites cellulaires, des protéines solubles, etc.).

Dans ce chapitre, nous aborderons principalement les effets des médicaments résultant de leur liaison à des récepteurs. Les autres types d'interactions seront brièvement décrits.

Rappel général sur les récepteurs

Les récepteurs sont des protéines situées soit sur la membrane plasmique, soit dans le cytoplasme, soit dans le noyau d'une cellule. La capacité d'un médicament de se lier à un récepteur est régie par des forces physicochimiques et des interactions allostériques. Les récepteurs sont classés en récepteurs kinases, canaux ioniques, récepteurs couplés aux protéines G et récepteurs intracellulaires.

Les deux principaux termes utilisés pour décrire les propriétés des médicaments sur les récepteurs sont la puissance et l'efficacité. La *puissance* est liée au dosage et l'*efficacité* est la capacité du médicament d'activer un récepteur. L'efficacité est une mesure de la réponse du médicament et est déterminée par une courbe dose-réponse représentée dans la figure 4-1. Lorsque l'activité d'un médicament diminue, la courbe dose-réponse se déplace vers la droite. Le médicament A et le médicament B ont la même efficacité, mais sont plus efficaces que le médicament C. La DE_{50} est la dose de médicament nécessaire pour obtenir une réponse chez 50 % des animaux in vivo. La CE_{50} est la concentration de médicament pour laquelle on observe une réponse médiane entre la ligne de base et l'effet maximal après un certain temps d'exposition au médicament in vitro. La constante de dissociation (Kd) reflète l'affinité du ligand (le médicament) pour son récepteur, c'est-à-dire la concentration de ligand qui occupe, à l'équilibre, 50 % des sites récepteurs.

Selon que les études sur les médicaments et les récepteurs sont réalisées in vitro ou in vivo, les courbes sont appelées respectivement courbes concentration-réponse ou courbes dose-réponse (fig. 4-2).

© 2023, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

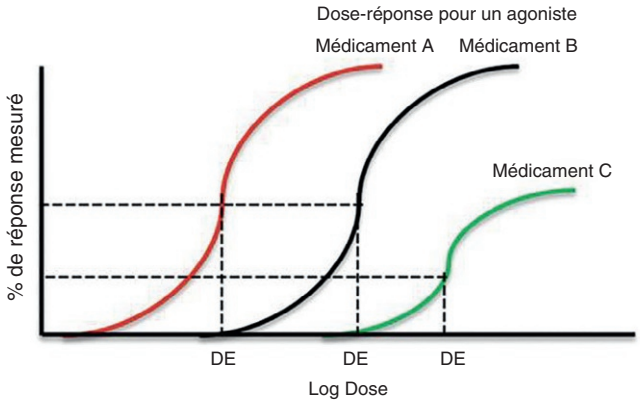


Fig. 4-1 ***Courbe dose-réponse de trois agonistes différents permettant de visualiser la puissance et l'efficacité des médicaments.***
Les médicaments A et B ont la même efficacité mais sont plus efficace que le médicament C. Le médicament A est plus puissant que les médicaments B et C. DE : dose équivalente.

Dans cette relation médicament-récepteur, il n'y a pas de corrélation simple entre l'augmentation des doses et les effets pharmacologiques. En effet, à l'état de base, les récepteurs sont disponibles pour la fixation des médicaments, mais au fur et à mesure que les concentrations de médicaments augmentent, il y a moins de récepteurs disponibles et la relation effet-dose peut atteindre un point de saturation.

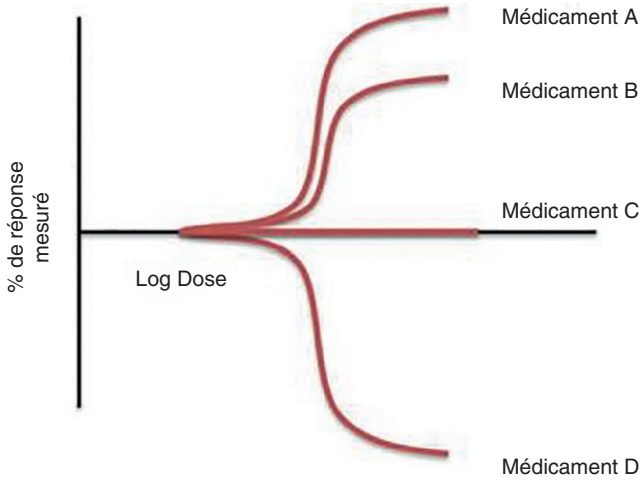


Fig. 4-2 ***Courbes dose-réponse.***
Le médicament A est un agoniste complet qui provoque une réponse maximale. Le médicament B est un agoniste partiel. Le médicament C est un antagoniste. Le médicament D produit une réponse opposée à celle du médicament A et est classé comme agoniste inverse.

LES DIFFÉRENTS TYPES DE RÉCEPTEURS

Nous détaillerons la description de quatre types de récepteurs : les canaux ioniques sensibles à un ligand ou récepteurs ionotropes, les récepteurs couplés aux protéines G, les récepteurs liés à une kinase et les récepteurs nucléaires (fig. 4-3).

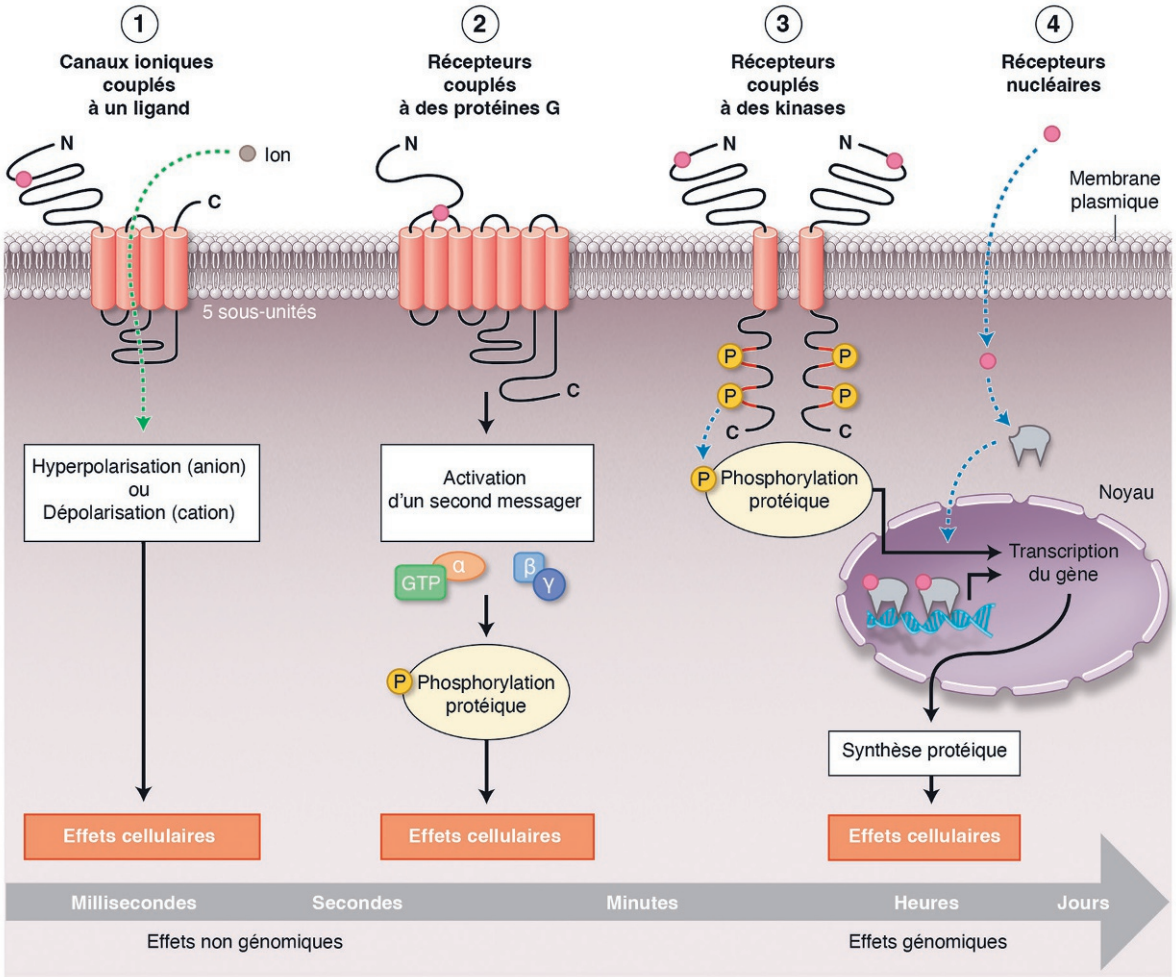


Fig. 4-3 ***Diagramme des quatre grandes familles de récepteurs, montrant leur mécanisme intracellulaire et la durée de leurs réponses.***
Source : Cyrille Martinet.

CANAUX IONIQUES SENSIBLES À UN LIGAND

Un récepteur ionotrope ou canal ionique sensible à un ligand (*ligand-gated ion channels* [LGIC]) est une protéine membranaire qui ouvre un canal ionique grâce à la liaison d'un messager chimique ou d'un neurotransmetteur [1]. Ces récepteurs sont en général sélectifs à un type d'ions tels que Na^+, K^+, Ca^{++} ou Cl^-. Selon la nomenclature, les LGIC regroupent :

- des récepteurs excitateurs : les récepteurs-canaux (ou ionotropes) du glutamate (iGluR), les récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine (nAChR), les récepteurs sérotoninergiques (5-HT3R) et les récepteurs à l'ATP (P2XR) ;
- des récepteurs inhibiteurs qui incluent les récepteurs au GABAA, ou acide γ-aminobutyrique (GABAAR), et les récepteurs glycinergiques (GlyR).

Les LGIC peuvent aussi être classés en :

- récepteurs trimériques (P2XR), activés par l'ATP extracellulaire et perméables aux cations. Ils appartiennent à la famille plus large des récepteurs purinergiques ;
- récepteurs tétramériques (iGluR) formant une superfamille dont les membres sont les récepteurs ionotropes du glutamate (iGluR), répartis en quatre sous-familles : les récepteurs AMP A (acide α-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique ou rAMP As), les récepteurs à l'acide kaïnique (rKAs), les récepteurs au NMDA (N-méthyl-D-aspartate) et les récepteurs delta (δR) ;
- récepteurs pentamériques formant une superfamille dont les membres sont des récepteurs excitateurs, perméables aux cations, les nAChR, les récepteurs sérotoninergiques (5-HT3) et les récepteurs activés par le zinc (ZAC), et des récepteurs inhibiteurs, perméables aux anions, les récepteurs de l'acide γ-aminobutyrique (GABAA, GABAC) et les récepteurs glycinergiques (GlyR).

On les nomme aussi récepteurs *cys-loop* en raison d'une boucle conservée de 13 acides aminés du domaine extracellulaire de chaque sous-unité, maintenue par un pont disulfure. Les récepteurs pentamériques sont des cibles thérapeutiques majeures pour des anesthésiques, des anxiolytiques, des sédatifs (comme les benzodiazépines) (fig. 4-4).

Les canaux ioniques sensibles à un ligand forment ainsi de larges complexes composés de sous-unités homologues s'arrangeant autour d'un pore central ou d'un canal ionique isolé de la membrane lipidique, permettant des flux ioniques rapides et un accès direct au solvant. Le large domaine extracellulaire éloigné de la membrane comporte les sites de liaison aux neurotransmetteurs. Localisés au niveau des synapses, les canaux ioniques sensibles à un ligand convertissent un message chimique véhiculé par un neurotransmetteur présynaptique en un message postsynaptique électrique en quelques millisecondes entre les neurones (fig. 4-5).

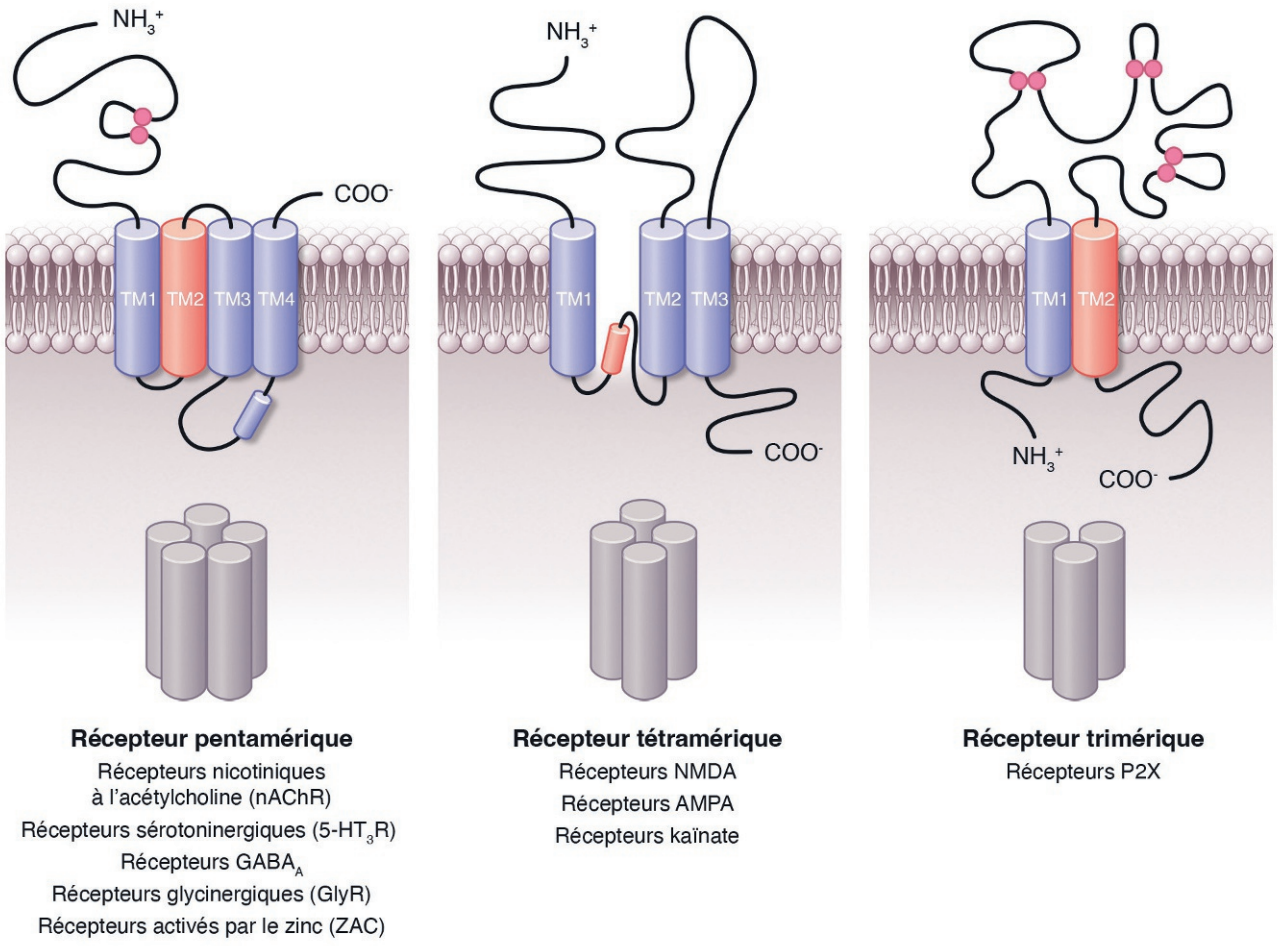


Fig. 4-4 ***Représentation schématique de la topologie membranaire et de la stœchiométrie d'assemblage des sous-unités des trois classes de récepteurs-canaux : récepteurs pentamériques, récepteurs tétramériques et récepteurs trimériques P2X.***
Source : Cyrille Martinet.

RÉCEPTEURS COUPLÉS AUX PROTÉINES G

Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) représentent la plus grande famille de protéines membranaires et la plus importante famille de protéines codées par le génome humain [2]. Chez l'homme, environ 1000 gènes codent pour des RCPG. Ces récepteurs, exprimés dans toutes les cellules, sont des transmetteurs essentiels de signaux extracellulaires de toutes natures vers l'intérieur de la cellule. Ils représentent donc des cibles thérapeutiques très intéressantes pour le traitement des maladies cardiaques, des désordres inflammatoires ou des altérations du système nerveux central. Plus de 35 % des médicaments présents sur le marché ciblent des RCPG spécifiques.

Quelques exemples de pathologies et de médicaments illustrent aisément ce point : douleurs (morphine), maladies mentales (antipsychotiques), hypertension (anti-angiotensine, β-bloquants), ulcères digestifs (antihistaminiques H_2), migraines (inhibiteurs des récepteurs de la sérotonine 5-HT1D/1B, etc.).

Le prix Nobel de chimie fut décerné en 2012 à Robert Lefkowitz et Brian Kobilka pour leurs travaux sur les RCPG, soulignant l'importance de ces récepteurs dans la physiopathologie et les découvertes de molécules d'intérêt thérapeutique.

Les RCPG ont de très nombreux ligands, des hormones, des nucléotides, des protéines, des peptides, des cytokines et chimiokines, des lipides, des ions, des neurotransmetteurs, mais aussi des messages issus des fonctions sensibles (odeurs, stress mécaniques) ou des photons. La liaison du récepteur par les ligands induit un changement de sa conformation, puis l'activation des protéines G ou des arrestines, qui induit la signalisation intracellulaire. En fonction de différentes catégories de ligands, on observe divers types de modifications du récepteur. Les agonistes activent le récepteur et le stabilisent dans sa forme active ; les antagonistes réduisent l'activité à l'état de base et les agonistes inverses inactivent toute activité du récepteur.

Tous les RCPG se composent de trois régions : la partie extracellulaire N-terminale détecte le ligand et s'y fixe ; la région transmembranaire à sept domaines connectés par trois boucles extracellulaires subit les changements conformationnels ; ces derniers activent l'extrémité C-terminale, déclenchant la protéine G ou arrestine correspondante (fig. 4-6).

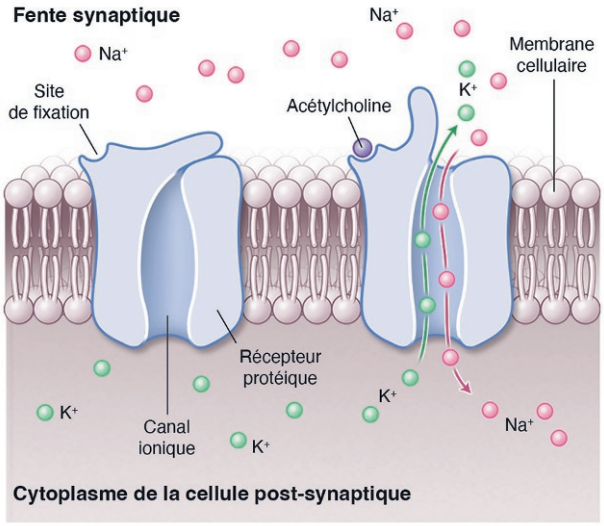


Fig. 4-5 ***Exemple de transmission synaptique par un canal ionique ligand-dépendant au niveau de la fente synaptique.***
La fixation de l'acétylcholine à son récepteur ouvre les canaux ioniques.
Source : Cyrille Martinet.

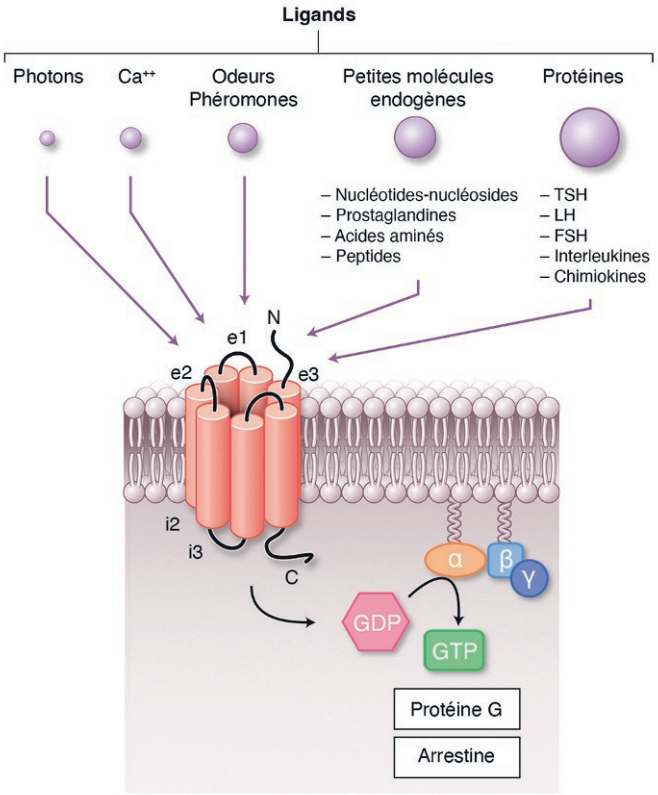


Fig. 4-6 ***Représentation schématique de la structure des récepteurs couplés aux protéines G.***
Ce sont des récepteurs membranaires constitués de sept hélices transmembranaires connectées par trois boucles extracellulaires et trois boucles intracellulaires. La liaison aux domaines extracellulaires du récepteur induit l'activation de la protéines G (échange GDP/GTP) intracellulaire.
Source : Cyrille Martinet.

À l'intérieur de la cellule, les protéines G ou les arrestines déclenchent de multiples réponses par l'intermédiaire d'effecteurs et de seconds messagers, comme l'adénosine 3,5-monophosphate cyclique (AMPc), ou une mobilisation du calcium intracellulaire, une activation de la voie Rho-Kinase ou une phosphorylation des protéines kinases 1/2 (pERK1/2) (fig. 4-7), ou encore par une internalisation et une désensibilisation des récepteurs (fig. 4-8). L'endocytose de récepteurs fait intervenir des processus d'ubiquitinisation.

Les RCPG sont regroupés en quatre classes distinguées par les séquences de leurs domaines transmembranaires :

- la classe A, la plus abondante (environ 700 membres), est la famille de type rhodopsine. Elle comprend aussi le récepteur de l'adrénaline et de la sérotonine. Cette classe de récepteurs est la plus ciblée sur le plan thérapeutique : plus de 500 médicaments qui fondent leur activité sur une interaction avec un RCPG ciblent la classe A avec des indications allant des douleurs aux allergies, maladies cardiovasculaires, à l'hypertension artérielle, aux maladies pulmonaires, à la dépression, la migraine, le glaucome, la maladie de Parkinson, la schizophrénie, etc. Les récepteurs des chimiokines, des prostanoïdes et de la mélanocortine sont des cibles actuellement testées dans les essais cliniques [3] ;
- la classe B comprend environ 50 membres, des récepteurs de grands peptides tels que la calcitonine, la sous-famille des sécrétines : le peptide intestinal vasoactif (VIP), le peptide activant l'adénylate cyclase hypophysaire (PACAP), le facteur de libération de la corticotropine (CRF), l'hormone parathyroïdienne (PTH), l'hormone de libération de l'hormone de croissance (GHRH), le peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP), le glucagon et les peptides semblables au glucagon (GLP) et la sous-classe des récepteurs d'adhésion. À ce jour, de multiples agonistes du récepteur du GLP-1 (GLP-1R) ont été développés pour le traitement du diabète [4] ;
- la classe C comprend, à ce jour, 22 récepteurs et inclut les récepteurs du glutamate, du GABA, des glucides, les récepteurs sensible au Ca^{2+} ou le récepteur du calcium extracellulaire (CaSR), et certains récepteurs des phéromones et du goût. La classe C possède un large domaine extracellulaire formé par deux lobes (appelé *Venus Fly-Trap*, nom de la plante carnivore, dionée attrape-mouches) qui permet d'être activé tout en restant ouvert pour être accessible par la fixation d'antagonistes. Certains récepteurs de la classe C sont des hétérodimères obligatoires ;
- la classe D contient les récepteurs *frizzled* et *smoothened* impliqués au cours du développement et dans le cerveau. La complexité de ces voies de signalisation a limité les initiatives de découverte de médicaments. Mais certains essais voient actuellement le jour.

La figure 4-9 illustre l'organisation d'un RCPG de classe A et de classe C [5].

La liaison d'un ligand au récepteur entraîne un changement de conformation et les protéines G hétérotrimériques résidentes de la membrane plasmique (Gα, Gβ, Gγ) sont alors recrutées sur le RCPG, favorisant le recrutement d'une molécule de guanosine triphosphate (GTP) sur la sous-unité alpha, ce qui entraîne la dissociation de la sous-unité Gα des sous-unités Gβγ.

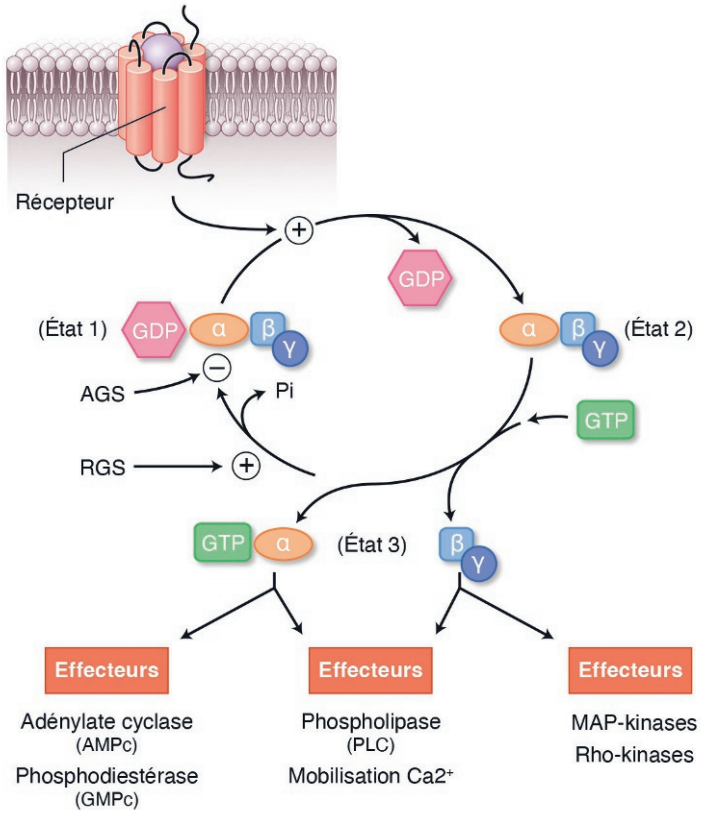


Fig. 4-7 ***Représentation schématique de l'activation des protéines G et leurs effecteurs.***
À l'état inactif, la protéine G comprend les trois sous-unités Gα, Gβ et Gγ. La sous-unité Gα lie une molécule de guanosine diphosphate (GDP). La liaison du ligand aux récepteurs favorise le couplage du récepteur à la protéine G. Cela induit une dissociation de Gα au GDP. La guanosine triphosphate (GTP) peut alors se fixer sur la sous-unité Gα « vide ». L'échange GDP/GTP induit une dissociation du complexe hétérotrimérique : Gα-GTP et le complexe Gβγ 20 (représenté par le rectangle bleu). Les sous-unités dissociées peuvent alors activer des effecteurs.
Source : Cyrille Martinet.

La sous-unité α et la sous-unité Gβγ servent de médiateurs à d'autres protéines en tant que seconds messagers des RCPG pour transduire la signalisation cellulaire en aval. L'activité GTPase de la sous-unité Gα provoque l'hydrolyse du GTP en guanosine diphosphate (GDP), ce qui entraîne le retour de la sous-unité α à la sous-unité Gβγ. La signalisation cellulaire des RCPG se déroule sur une échelle de temps de quelques secondes à quelques minutes.

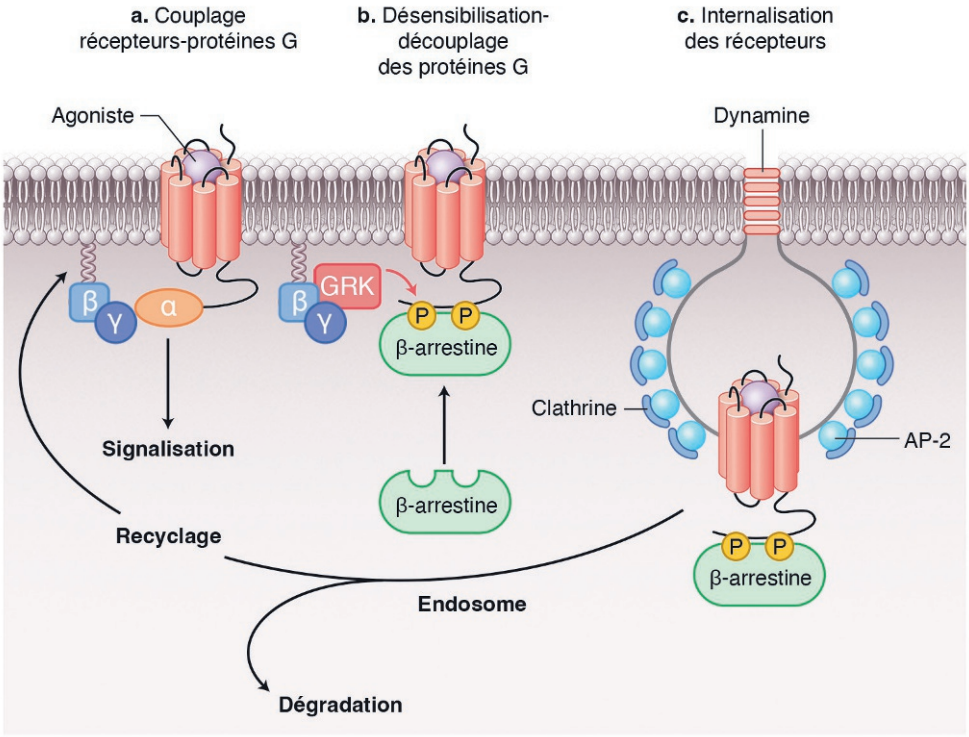


Fig. 4-8 ***Désensibilisation des RCPG.***
a. Activation d'un RCPG par un agoniste, ce qui induit l'activation d'une protéine G. **b.** Le domaine C-ter du récepteur est alors phosphorylé par une GRK (*G protein-coupled receptor kinase*) et la β-arrestine cytoplasmique est recrutée au niveau du récepteur, tandis que la protéine G est découplée. **c.** Les récepteurs peuvent être endocytosés par la voie des clathrines et être recyclés à la membrane plasmique ou dégradés via les lysosomes.
Source : Cyrille Martinet.

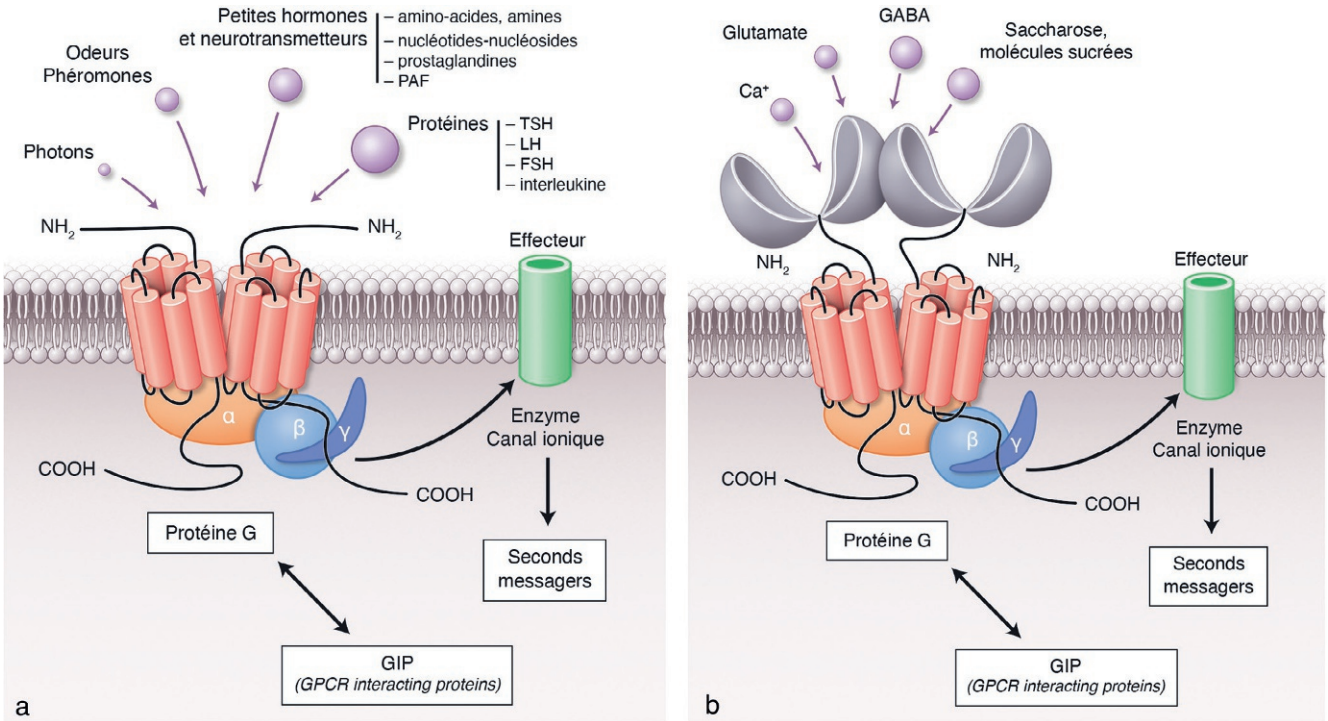


Fig. 4-9 ***Organisation d'un récepteur couplé aux protéines G (RCPG) de classe A (a) et organisation d'un RCPG de classe C (b).***
Source : Cyrille Martinet.

Dans les tissus de l'œil, de nombreux types de peptides/agents pharmacologiques peuvent se lier et agir comme ligands des RCPG. Dans le domaine des photorécepteurs, des stratégies visant à améliorer la signalisation des récepteurs à la rhodopsine dans des dystrophies rétiniennes associées à une mutation dans ces récepteurs, en utilisant des petites molécules, sont à l'étude [6]. Les récepteurs β_2-adrénergiques stimulant l'adrénaline dans l'épithélium ciliaire non pigmenté sont des RCPG [7]. De nombreux médicaments utilisés par les ophtalmologistes ciblent des RCPG, en particulier les bêta-bloquants, la ciclosporine (récepteur FPR1), l'indométacine (PTGDR2) et les prostanglandines (PTGER2).

RÉCEPTEURS À ACTIVITÉ ENZYMATIQUE INTRINSÈQUE

Les récepteurs associés à une kinase sont des récepteurs transmembranaires, contenant un grand domaine aminoterminal de liaison au ligand, un segment transmembranaire α-hélicoïdal et un domaine catalytique carboxylique [8].

Les effecteurs sont constitués d'une grande variété de ligands tels que les facteurs de croissance, les cytokines, l'insuline et la leptine.

La liaison d'un ligand déclenche la dimérisation du récepteur, suivie de l'autophosphorylation du domaine carboxyle catalytique, qui induit le recrutement de protéines seconds messagers qui s'associent au domaine catalytique du récepteur lié à une kinase pour être phosphorylé et induire une cascade de signalisation amplifiée [9].

L'activation des récepteurs à activité kinase déclenche par exemple une signalisation induisant la transcription des gènes afin de faciliter la synthèse des protéines nécessaires à la croissance, à la prolifération, à la différenciation, à la survie, à l'adhésion et à la migration des cellules en l'espace de quelques heures [10].

Il existe quatre grandes classes de récepteurs liés à des kinases, fondées sur leur fraction de phosphorylation. Il s'agit des récepteurs tyrosine kinase (RTK), des sérine/thréonine-kinases (RSTK), des tyrosine phosphatases et de la guanylate cyclase (GC). Les RTK contiennent une partie tyrosine kinase, tandis que les RSTK constituent une classe plus petite que les RTK avec une partie sérine/thréonine kinase. Le récepteur du VEGF (*vascular endothelial growth factor*) est un exemple de RTK qui peut être une cible pour la pharmacologie oculaire [11]. La surstimulation du récepteur est impliquée dans la croissance des néovaisseaux choroïdiens ou de néovaisseaux rétiniens au cours de la rétinopathie diabétique.

Les récepteurs des cytokines n'ont pas d'activité de kinase en soi et utilisent donc des enzymes tyrosine kinases intracellulaires telles que les JAK [12]. La GC fait partie de la cascade de signalisation de la protéine G où elle synthétise la guanosine monophosphate cyclique (GMPc) à partir de la GTP [13]. Des mutations dans les gènes codant pour cette enzyme induisent une dystrophie rétinienne héréditaire.

En raison de la dérégulation de l'activité des protéines kinases dans de nombreuses maladies, y compris les cancers, la famille des protéines kinases est devenue l'une des cibles médicamenteuses les plus importantes du XXI^{e} siècle. Il existe, en 2022, plus de 60 agents thérapeutiques approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) qui ciblent environ deux douzaines de protéines kinases différentes et huit d'entre eux ont été approuvés en 2020. Tous les médicaments approuvés par la FDA sont efficaces par voie orale, à l'exception du nétarsudil (un antagoniste de la protéine ROCK1/2, administré sous forme de collyre pour le traitement du glaucome) et du temsirolimus (un inhibiteur indirect de mTOR administré par voie intraveineuse pour le traitement du carcinome à cellules rénales). Parmi les médicaments approuvés, dix d'entre eux ciblent les protéines-sérine/thréonine kinases, quatre sont dirigés contre les protéines kinases à double spécificité (MEK1/2), 13 bloquent les protéines-tyrosine kinases non réceptrices, et 35 ciblent les protéines-tyrosine kinases réceptrices. Les données indiquent que 55 de ces médicaments sont prescrits pour le traitement d'affections cancéreuses ou d'hémopathies. Trois médicaments (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib) sont utilisés pour le traitement des maladies inflammatoires, notamment la polyarthrite rhumatoïde. Sept des médicaments approuvés forment des liaisons covalentes avec leurs enzymes cibles et sont classés comme inhibiteurs covalents ciblés. Sur les 62 médicaments approuvés, 18 sont utilisés dans le traitement de plusieurs domaines cliniques. L'imatinib (Glivec®), par exemple, est approuvé pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique, la leucémie lymphoïde chronique, les syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs, le syndrome hyperéosinophilique, les tumeurs stromales gastro-intestinales, le dermatofibrosarcome protuberans.

Les cibles médicamenteuses les plus courantes des médicaments approuvés sont B-Raf, les récepteurs du VEGF et de l'EGF (*epidermal growth factor*) [14]. Les effets secondaires rétiniens des inhibiteurs de MEK (tels que la cobimétinib et le vémurafenib) démontrent le rôle majeur des récepteurs à tyrosine kinase dans la physiologie rétinienne (voir chapitre 6).

RÉCEPTEURS NUCLÉAIRES

Les récepteurs nucléaires (RN) sont constitués de six domaines (A-F) (fig. 4-10). Ils comportent tous une partie centrale qui est le domaine de liaison à l'ADN (*DNA-binding domaine* [DBD]), formé par des domaines en doigt de zinc. La partie C-terminale contient le domaine de liaison au ligand (*ligand-binding domaine* [LBD]) et le domaine AF-2 de transactivation liée au ligand. La partie N-terminale contient le domaine AF-1 de transactivation indépendante du ligand. Le rôle de la région C-terminale variable est peu compris.

Les RN sont des facteurs de transcription activés par des ligands qui se lient à des molécules de signalisation lipophiles et régulent l'activation du gène cible. Le génome humain compte 48 gènes qui codent pour la superfamille des RN [15]. Il existe des récepteurs pour des ligands hormonaux tels que les stéroïdes, les rétinoïdes, l'hormone thyroïdienne et la vitamine D qui partagent une structure commune et agissent par un mécanisme commun. La structure modulaire commune d'un RN comprend un domaine de liaison à l'ADN N-terminal conservé (DBD) et un domaine de liaison au ligand C-terminal (LBD). En plus de déterminer la spécificité du ligand, le domaine de liaison au ligand contient un domaine de transactivation 2 (AF-2) inductible par le ligand. Certains RN contiennent également un domaine aminoterminal de la fonction d'activation 1 (AF-1) indépendante du ligand régulé par la signalisation des facteurs de croissance. Le LBD est responsable de la reconnaissance du ligand et de l'interaction avec le cofacteur (co-activateur et co-répresseur).

Un concept général pour la signalisation des RN est qu'en l'absence d'un ligand, le RN est souvent associé à un complexe de co-répresseur, ce qui entraîne une inhibition de l'activité basale de transcription. La liaison d'un ligand induit des changements de conformation qui conduisent à la libération du complexe co-répresseur et au recrutement d'un complexe co-activateur, au remodelage de la chromatine et à l'activation transcriptionnelle via un élément de réponse hormonal (*hormone response element* [HRE]) spécifique. Les mécanismes

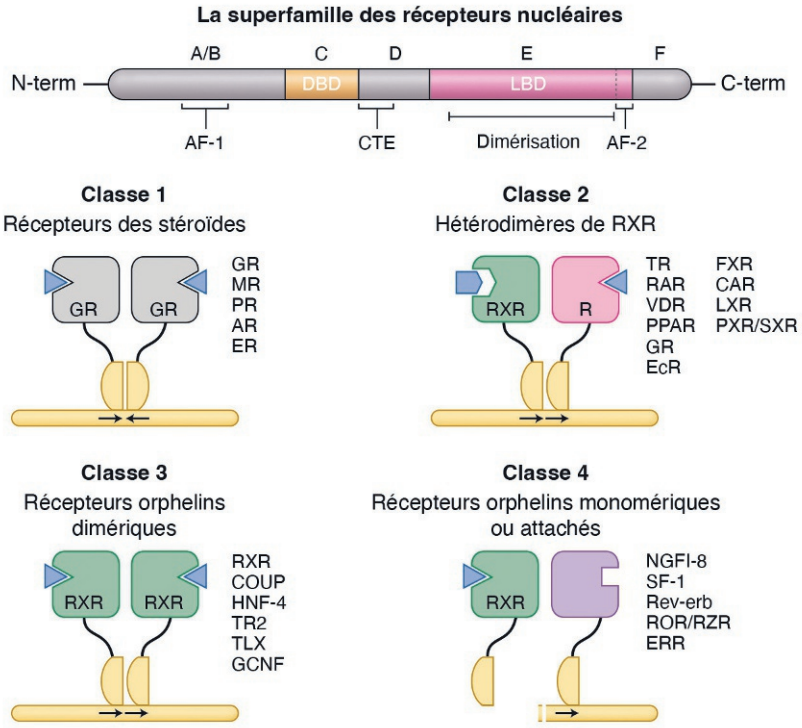


Fig. 4-10 ***Structure de la superfamille des récepteurs nucléaires.***
Les récepteurs nucléaires sont des protéines de 40 à 100 kilodaltons (kDa). Ils ont été subdivisés arbitrairement en domaines (A, B, C, D, E, F). A/B : longueur variable, facteur de régulation ; C : domaine en doigt de zinc, domaine de fixation, sur la séquence HRE (*hormone responsive element*), de l'ADN. D : charnière, permet le changement de conformation du récepteur et sa dimérisation. E : domaine de fixation au ligand qui signe l'identité du récepteur. F : signalisation de localisation nucléaire (SLN). On trouve, au niveau des domaines B et E, des surfaces d'interaction avec des régulateurs transcriptionnels que l'on appelle fonctions de transactivation.
Source : Cyrille Martinet.

exacts de liaison et de régulation de la liaison des RN à l'ADN et les mécanismes impliqués dans la régulation des gènes sont imparfaitement connus ; les recherches sur cette thématique sont foisonnantes.

Ces récepteurs peuvent réguler de nombreux gènes à la fois ; par exemple, le récepteur des glucocorticoïdes possède plus de 1000 sites de liaison génomique régulant la transcription de nombreux gènes (voir chapitre 16.2).

L'échelle de temps pour la transcription des gènes et la synthèse des protéines médiée par les RN varie de quelques heures à quelques jours.

Les RN représentent une famille importante de cibles médicamenteuses. Comme il s'agit de facteurs de transcription qui régulent l'expression d'une grande variété de gènes importants, les efforts de recherche et de développement de médicaments se sont concentrés sur l'amélioration de l'efficacité thérapeutique et la réduction des effets indésirables. De nombreux cofacteurs, dont plus de 100 co-activateurs, ont été découverts. Ces cofacteurs sont très répandus dans tous les RN. Bien que le RN lui-même puisse être commun à différents types de tissus, les cofacteurs qu'ils recrutent peuvent être spécifiques aux tissus. Il est donc possible de développer des composés différents qui possèdent des propriétés spécifiques aux tissus, distinctes de celles des ligands apparentés. Au cours des deux dernières décennies, de très nombreuses études précliniques ont démontré des effets bénéfiques de molécules régulant les facteurs de transcription dans des modèles animaux de maladies neurodégénératives. Mais, à ce jour, aucun traitement n'a été approuvé chez l'homme dans ces indications [15]. Une meilleure compréhension de l'activité et de la régulation des RN est indispensable pour découvrir de nouveaux traitements [16].

Récepteurs ciblés en thérapie oculaire

RÉCEPTEURS CHOLINERGIQUES

RAPPEL SUR L'INNERVATION CHOLINERGIQUE OCULAIRE

Innervation autonome

L'innervation autonome efférente du segment antérieur de l'œil est assurée par les systèmes nerveux sympathique et parasympathique, composés de fibres nerveuses préganglionnaires et postganglionnaires. Les fibres nerveuses préganglionnaires des divisions sympathiques et parasympathiques, ainsi que les fibres parasympathiques postganglionnaires sécrètent de l'acétylcholine et sont appelées *neurones cholinergiques*. Les fibres sympathiques postganglionnaires sécrètent de la noradrénaline et sont appelées *neurones adrénergiques*.

Les fibres sympathiques préganglionnaires prennent naissance dans les segments thoraciques supérieurs de la moelle épinière et entrent dans la chaîne sympathique, où elles remontent jusqu'au ganglion cervical supérieur. Les fibres adrénergiques postganglionnaires quittent le ganglion cervical supérieur et innervent le segment antérieur et les structures extraoculaires de l'œil.

Les fibres parasympathiques préganglionnaires qui prennent naissance dans le noyau d'Edinger-Westphal font partie du nerf oculomoteur (nerf crânien III) et se terminent dans le ganglion ciliaire. À partir du ganglion ciliaire, les fibres parasympathiques

forment les nerfs ciliaires courts qui innervent le corps ciliaire et le muscle sphincter de l'iris. La plupart de ces neurones (97 %) innervent le muscle ciliaire et le sphincter de l'iris. La glande lacrymale est innervée par des fibres parasympathiques postganglionnaires qui prennent naissance dans le ganglion ptérygopalatin, lequel reçoit des influx préganglionnaires du noyau lacrymatoire.

Innervation somatomotrice

Les motoneurones innervent les muscles extraoculaires et les paupières. Comme les fibres parasympathiques, ces nerfs sécrètent de l'acétylcholine et sont donc considérés comme des neurones cholinergiques. Les muscles extraoculaires sont innervés par des fibres provenant du nerf oculomoteur (nerf crânien III), du nerf trochléaire (nerf crânien IV) et du nerf abducens (nerf crânien VI). Les muscles orbiculaire et élévateur des paupières sont innervés par des fibres provenant respectivement du nerf facial et du nerf oculomoteur.

Lorsque les fibres autonomes se terminent au niveau de leur organe cible, elles se ramifient et les neurotransmetteurs excitateurs sont libérés de manière régionale. En revanche, les motoneurones forment un complexe jonctionnel avec les fibres musculaires squelettiques au niveau des plaques motrices terminales musculaires.

Le complexe jonctionnel formé par les neurones cholinergiques est le site de la neurotransmission chimique. Pour les neurones cholinergiques, ce processus implique la synthèse, le stockage, la libération, l'activation des récepteurs et le métabolisme de l'acétylcholine. Diverses toxines et divers venins agissent en provoquant la libération d'acétylcholine. Le venin d'araignée noire induit la libération d'acétylcholine, tandis que la toxine botulique bloque la libération d'acétylcholine. La fin de la neurotransmission est accomplie par le métabolisme de l'acétylcholine en acétate et choline par l'enzyme acétylcholinestérase.

L'acétylcholine active deux types de récepteurs différents : muscariniques et nicotiniques.

ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS MUSCARINIQUES

Les récepteurs muscariniques font partie de la superfamille des récepteurs métabotropiques couplés aux protéine G. Les antagonistes de ces récepteurs sont dits « parasympatholytiques ». Les alcaloïdes atropine et scopolamine, isolés de la belladone, sont les antagonistes muscariniques non sélectifs les plus connus. Ce sont des anticholinergiques. La méthylatropine, la méthylscopolamine et la méthylhomatropine appartiennent également à cette famille.

L'atropine est utilisée pour inhiber la contraction du sphincter de l'iris et du muscle ciliaire, entraînant une augmentation du diamètre de la pupille (mydriase) et une relaxation du muscle ciliaire (cycloplégie). La durée d'action après l'administration topique de ces agents peut être de plusieurs jours.

Les antagonistes muscariniques synthétiques, tels que le tropicamide (Mydriaticum® 0,5 %) et le cyclopentolate (chlorhydrate de cyclopentolate, Skiacol® 0,5 %), présentent des durées d'action beaucoup plus courtes, de l'ordre de 6 à 24 heures après l'administration topique. Ils sont utilisés en per- et postopératoire pour l'examen de la rétine pour le tropicamide, et pour la réfraction chez les enfants pour le cyclopentolate. Les effets secondaires associés à l'utilisation topique des agents antimuscariniques comprennent la dilatation des vaisseaux sanguins périphériques, la sécheresse de la bouche, la tachycardie et l'agitation.

AGONISTES MUSCARINIQUES

Les agonistes muscariniques comprennent les esters de choline et les alcaloïdes naturels. Ces molécules agissent principalement sur les organes effecteurs innervés par des fibres parasympathiques postganglionnaires. Ils sont appelés agents « parasympathomimétiques ». L'acétylcholine est peu utilisée en clinique car rapidement dégradée. La méthacholine, le carbachol et le béthanéchol diffèrent de l'acétylcholine par leur résistance à la cholinestérase. Le carbachol (Miostat®), agoniste muscarinique, stimule également les récepteurs nicotiniques ; il est utilisé comme agent miotique peropératoire et pour le traitement du glaucome aigu à angle fermé. Il stimule la contraction du muscle sphincter de l'iris, ce qui entraîne un myosis. Un abaissement de la pression intraoculaire est associé à une augmentation de la facilité d'écoulement.

Le deuxième groupe de parasympathomimétiques est constitué des alcaloïdes naturels qui comprennent la pilocarpine, la muscarine et l'arécoline. La pilocarpine est utilisée pour le traitement du glaucome à angle fermé en resserrant l'iris, en l'éloignant du réseau trabéculaire et en permettant l'écoulement de l'humeur aqueuse (chlorhydrate de pilocarpine 1 ou 2 %). Les effets secondaires systémiques comprennent la bronchoconstriction, la salivation, des crampes abdominales et de la diarrhée.

■ RÉCEPTEURS ADRÉNERGIQUES

La noradrénaline (ou norépinéphrine) et l'adrénaline (ou épinéphrine) exercent leurs effets via quatre récepteurs couplés à des protéines G : le récepteur α-1, le récepteur α-2, le récepteur β-1, le récepteur β-2, et le récepteur β-3. Ces récepteurs sont à la fois pré- et postsynaptiques. Les récepteurs α_1-adrénergiques sont couplés à une protéine Gq et régulent la phospholipase C. Les récepteurs α-2 couplés à une protéine Gi inhibent l'adénylate cyclase. Les récepteurs β-adrénergiques couplés à une protéine Gs sont associés à une stimulation de l'adénylate-cyclase qui convertit l'ATP en AMPc, laquelle active la protéine kinase A (PKA). La PKA phosphoryle différentes protéines impliquées dans la production d'humeur aqueuse. Le chlorhydrate de phényléphrine (néosynéphrine 2,5 %) est utilisé pour dilater la pupille au cours des examens ophtalmologiques. Les récepteurs présynaptiques exercent, une fois stimulés, un rétrocontrôle négatif sur la libération de noradrénaline.

Dans les cellules épithéliales non pigmentées du corps ciliaire, l'activation de la PKA conduit à une augmentation de l'activité de l'enzyme Na^+/K^+-ATPase et une phosphorylation de l'aquaporine 1, ce qui entraîne une excrétion du sodium et de l'eau par effet osmotique dans la chambre postérieure.

RÉCEPTEURS ALPHA-ADRÉNERGIQUES

La stimulation du récepteur α_1-adrénergique induit une mydriase par contraction du muscle de l'iris. L'activation des récepteurs α_2-adrénergiques entraîne une diminution de la sécrétion d'humeur aqueuse par des mécanismes médiés par l'AMPc, comme la brimonidine (collyre à 0,2 %).

RÉCEPTEURS BÊTA-ADRÉNERGIQUES

Les récepteurs β-adrénergiques sont divisés en trois sous-types β1-, β2-, et β3-adrénergiques. Les récepteurs β-adrénergiques ont été localisés dans l'épithélium du procès ciliaire, les cellules épithéliales isolées du procès ciliaire, les parois des vaisseaux sanguins dans les procès ciliaires, l'épisclère au niveau du limbe, l'iris dans la région du muscle sphincter, le maillage trabéculaire, les muscles ciliaires et les terminaisons nerveuses sympathiques.

La stimulation sympathique et l'application topique d'un agoniste β-adrénergique, l'adrénaline, diminuent la pression intraoculaire.

Les collyres bêta-bloquants comme le timolol agissent en diminuant la sécrétion active de l'humeur aqueuse de 35 à 45 %, en s'opposant à l'activation des récepteurs β_2-adrénergiques, majoritaires dans l'épithélium ciliaire non pigmenté, par leurs ligands. Des exemples d'antagonistes bêta-adrénergiques (β-bloquants) sont le bétaxolol (un antagoniste β sélectif) et le timolol (antagoniste non sélectif des récepteurs β-1 et β-2 adrénergiques), le cartéolol, le métipranolol et le lévobétaxolol. Certains bêta-bloquants, agonistes partiels, conservent une activité sympathomimétique intrinsèque (cartéolol, béfunolol, pindolol).

■ RÉCEPTEURS AUX PROSTAGLANDINES

Le rôle des prostaglandines dans la régulation de la pression intraoculaire a été étudié plusieurs années avant l'identification des récepteurs des prostaglandines dans l'œil.

Cinq classes différentes de prostaglandines (PGD2, PGE2, PGF2, PGI2 et thromboxane-A) se lient à neuf récepteurs prostanoïdes couplés à des protéines G : DP1, DP2, EP1, EP2, EP3, EP4, FP, IP et TP.

Les prostaglandines naturelles ($PGF_{2\alpha}$, PGE2, PGD2, PGI2) et synthétiques (par exemple travoprost) régulent la pression intraoculaire. En fonction des seconds messagers qui leur sont associés, les sous-types de récepteurs sont divisés en trois catégories : les récepteurs EP1, FP et TP favorisent la contraction des muscles lisses en mobilisant le calcium intracellulaire ; les récepteurs DP1, EP2, EP4 et IP induisent la relaxation des muscles lisses par une augmentation de la production d'AMPc ; et les récepteurs EP3 et DP2 inhibent la formation d'AMPc. Parmi ces récepteurs, les récepteurs FP, DP1-2 et les quatre récepteurs EP_{1-4} ont été identifiés dans le réseau trabéculaire, les cellules endothéliales et musculaires lisses des vaisseaux sanguins de l'iris, du corps ciliaire et de la choroïde, le muscle ciliaire et le canal de Schlemm. Les récepteurs FP, abondants dans l'uvée, le muscle ciliaire et la sclère, influent sur la voie uvéosclérale d'élimination de l'humeur aqueuse. Les récepteurs EP1-4 sont aussi largement exprimés dans la plupart des compartiments oculaires, notamment la cornée, la conjonctive, la sclère, le trabéculum, le cristallin, l'iris, le corps ciliaire, la choroïde et la rétine. Les analogues de la $PGF_{2\alpha}$ se lient aux récepteurs FP et EP des cellules du muscle ciliaire du réseau trabéculaire et du canal de Schlemm.

La réduction de la pression intraoculaire résulte d'une cascade de transduction moléculaire qui conduit à une synthèse accrue des métalloprotéinases. Le remodelage de la matrice extracellulaire améliore l'écoulement uvéoscléral et trabéculaire. D'autres hypothèses incluent la relaxation du muscle ciliaire, la vasodilatation du muscle ciliaire ou la réorganisation du cytosquelette par des mécanismes impliquant la voie Rho-kinase.

■ RÉCEPTEURS HISTAMINERGIQUES

Actuellement, quatre sous-types de récepteurs de l'histamine ont été identifiés : les récepteurs H_1, H_2, H_3, et H_4. Parmi les quatre récepteurs, les récepteurs H_1 et H_2 sont des cibles médicamenteuses importantes avec des agents thérapeutiques cliniques conçus pour bloquer les effets médiés par ces récepteurs. Les bloqueurs des récepteurs H_1 (kétotifène, chlorphéniramine fexofénadine et desloratadine) sont utilisés comme antihistaminiques pour traiter les réactions allergiques médiées par l'histamine, et les bloqueurs des récepteurs H_2 (ranitidine et cimétidine) pour traiter les ulcères gastriques. Un antagoniste/agoniste inverse puissant du récepteur H_3 de l'histamine, le pitolisant, est utilisé pour le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie.

Dans l'œil, l'histamine se lie au récepteur H_1 au niveau des mastocytes très nombreux dans la conjonctive, le corps ciliaire et la choroïde, et produit ses effets par l'activation de Gq et l'augmentation du phosphate d'inositol et/ou la mobilisation du calcium.

Le fumarate de kétotifène est un antagoniste non compétitif des récepteurs H_1. Les antihistaminiques bloquent la libération d'histamine par les mastocytes producteurs d'histamine et bloquent également la liaison de l'histamine à ses récepteurs.

■ RÉCEPTEURS NUCLÉAIRES

Les principaux médicaments qui ciblent les récepteurs nucléaires et sont largement utilisés en ophtalmologie sont les glucocorticoïdes. En effet, tous les glucocorticoïdes sont des ligands du récepteur glucocorticoïde (GR), avec une affinité variable selon la structure chimique des molécules et le type cellulaire. Il n'existe pas d'étude évaluant spécifiquement les affinités des glucocorticoïdes pour les différents types cellulaires des tissus oculaires. Ces affinités relatives sont donc déduites d'études réalisées sur d'autres types cellulaires avec en ordre décroissant : triamcinolone, prednisolone, béclométasone, dexaméthasone et bétaméthasone [17].

Les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes agissent comme compétiteurs des ligands naturels du récepteur minéralocorticoïde (MR), l'aldostérone et le cortisol. L'affinité de la spironolactone pour le MR est supérieure à celle de l'éplérénone, mais sa spécificité est plus faible. Ces deux molécules ont été proposées dans le traitement au long cours des choriorétinites séreuses centrales [18]. Les glucocorticoïdes activent aussi le MR avec des affinités variables et par ordre décroissant : prednisolone et dexaméthasone, puis triamcinolone [17].

Le fénofibrate qui active les récepteurs PPARα (*peroxisome proliferator activating receptors alpha*) régule la transcription des gènes impliqués dans le métabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides (chylomicrons et VLDL) et des HDL. Le fénofibrate a été proposé dans la prévention de la rétinopathie diabétique [19].

D'autres molécules qui ciblent les récepteurs nucléaires sont en développement pour le traitement de diverses maladies oculaires [20, 21].

Autres cibles thérapeutiques

■ MODULATEURS DES ACTIVITÉS ENZYMATIQUES

De nombreux médicaments agissent en interférant avec l'activité d'enzymes, le plus souvent en inhibant leurs activités catalytiques. Cette inhibition peut intervenir par plusieurs mécanismes, tels que l'inhibition compétitive, l'interférence avec le substrat, une action sur les cofacteurs enzymatiques ou une inhibition irréversible.

En ophtalmologie, cinq types de médicaments agissent sur l'activité d'enzyme : les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique,

les inhibiteurs de la cholinestérase, les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase, les inhibiteurs des Rho-kinases et les inhibiteurs des collagénases.

INHIBITEURS DE L'ANHYDRASE CARBONIQUE

L'anhydrase carbonique est une métallo-enzyme contenant du zinc qui catalyse l'hydratation réversible du dioxyde de carbone :

$$CO_2 + H_2O \leftrightarrow HCO_3^- + H^+$$

Cette enzyme est la cible de médicaments, tels que l'acétazolamide, le méthazolamide, le brinzolamide (Azopt®) et le dorzolamide (Trusopt®), destinés au traitement du glaucome. Les inhibiteurs se fixent au centre métallique ou à proximité, guidés par un système de liaisons hydrogène [22].

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique agissent dans les cellules du corps ciliaire, où l'enzyme régule la sécrétion de l'humeur aqueuse, et dans les cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine, où elle régule les flux sortants d'ions et d'eau par effet osmotique [23, 24].

INHIBITEURS DE LA CHOLINESTÉRASE

Leur utilisation est restreinte au test au traitement de la myasthénie et de l'atonie intestinale.

INHIBITEURS DE LA CYCLO-OXYGÉNASE (COX)

Les COX catalysent la conversion complexe de l'acide arachidonique en prostaglandines et en thromboxanes, qui déclenchent de nombreuses réponses physiologiques et physiopathologiques. Différents types de molécules sont des inhibiteurs de COX-2 tels que des benzohétérocycles (par exemple benzopyranes, benzopyranones, indoles et quinolines), des quinones, des chalcones et des produits naturels. Les inhibiteurs les plus sélectifs de la COX-2 par rapport à la COX-1 limitent la toxicité digestive (voir chapitre 16).

INHIBITEURS DES RHO-KINASES (ROCK)

La voie des Rho-kinases contrôle la phosphorylation d'enzymes qui maintiennent les constituants du cytosquelette, la prolifération et la mort cellulaires, ainsi que la contraction des fibres musculaires lisses.

Les inhibiteurs de ROCK (*Rho-associated protein kinase*) ont été largement étudiés pour traiter les accidents vasculaires cérébraux et les pathologies cardiovasculaires. En ophtalmologie, les inhibiteurs de ROCK ont trouvé des développements pour le traitement du glaucome, les pathologies de l'endothélium cornéen, l'œdème maculaire diabétique et la rétinopathie ischémique [25].

Le fasudil, le ripasudil et le nétarsudil ont été évalués par voie orale. Le nétarsudil vient d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement du glaucome en collyre, et le fasudil a été injecté hors AMM en intravitréen. Sur l'endothélium cornéen, les inhibiteurs de ROCK favorisent l'entrée en mitose et limitent l'apoptose des cellules [26]. Ils induisent une relaxation du trabéculum et bloquent le transport de noradrénaline, induisant une baisse de la pression intraoculaire [27]. Sur la rétine, les inhibiteurs de ROCK augmentent la perfusion des capillaires rétiniens et réduisent l'œdème maculaire en agissant sur les cellules de Müller, les cellules de l'épithélium pigmentaire et les vaisseaux [28, 29].

INHIBITEURS DES COLLAGÉNASES

La cystéine et l'acétylcystéine ont été proposé en collyre pour le traitement des ulcères cornéens, mais ne sont plus utilisés. Les collyres d'EDTA sont encore préparés et agissent en partie en chélatant le calcium requis pour l'activité des collagénases.

■ PROTÉINES THÉRAPEUTIQUES

À ce jour, les protéines recombinantes approuvées ou utilisées hors AMM dans le traitement des maladies oculaires sont des anticorps ou des fragments d'anticorps neutralisants le VEGF (bévacizumab et ranibizumab), des molécules chimériques associant des récepteurs du VEGF à des fragments d'anticorps (aflibercept) ou des petits anticorps neutralisant le VEGF (brolucizumab). Ces molécules sont injectées en intravitréen. Toutes ces molécules agissent en inhibant la signalisation des membres de la famille du VEGF (VEGF et PGF) à leurs récepteurs (VEGF-R1 et VEGF-R2) en s'associant à une forte affinité au VEGF et/ou au PGF [30] (voir chapitre 19).

Cenegermin® est une formulation topique de NGF (*nerve growth factor*) recombinant humain, approuvée en 2021 pour le traitement des kératites neurotrophiques modérées à sévère (*European Medicines Agency*, 2021) [31, 32].

L'adalimumab (Humira®) est un anticorps humanisé, neutralisant le TNF-α, approuvé en administration systémique pour le traitement des uvéites non infectieuses du segment postérieur [33, 34]. D'autres anticorps sont utilisés par voie systémique dans le traitement de certains lymphomes oculaires.

BIBLIOGRAPHIE

Les références peuvent être consultées en ligne à l'adresse suivante : http://www.em-consulte.com/e-complement/477020.

Bibliographie

[1] Hucho F, Weise C. Ligand-gated ion channels. Angew Chem Int Ed Engl 2001;40:3100–16.

[2] Alexander SPH, Christopoulos A, Davenport AP, et al. The concise guide to pharmacology 2019/20 : G protein-coupled receptors. Br J Pharmacol 2019;176(Suppl 1):S21–141.

[3] Jacobson KA. New paradigms in GPCR drug discovery. Biochem Pharmacol 2015;98:541–55.

[4] Yang D, Zhou Q, Labroska V, et al. G protein-coupled receptors : structure- and function-based drug discovery. Signal Transduct Target Ther 2021;6:7.

[5] Bockaert J. G-protein-coupled receptors : general features and activation mechanisms. Bull Acad Natl Med 2012;196:1765–75.

[6] Ortega JT, Jastrzebska B. Rhodopsin as a molecular target to mitigate retinitis pigmentosa. Adv Exp Med Biol 2022;1371:61–77.

[7] Dunn HA, Orlandi C, Martemyanov KA. Beyond the ligand : extracellular and transcellular G protein-coupled receptor complexes in physiology and pharmacology. Pharmacol Rev 2019;71:503–19.

[8] Mele S, Johnson TK. Receptor tyrosine kinases in development : insights from drosophila. Int J Mol Sci 2019;21:E188.

[9] Haga T, Haga K, Kameyama K. G protein- -coupled receptor kinases. J Neurochem 1994;63:400–12.

[10] Benovic JL. Historical perspective of the G protein-coupled receptor kinase family. Cells 2021;10:555.

[11] Wolf AT, Harris A, Oddone F, et al. Disease progression pathways of wet AMD : opportunities for new target discovery. Expert Opin Ther Targets 2022;26:5–12.

[12] Murray PJ. The JAK-STAT signaling pathway : input and output integration. J Immunol 2007;178:2623–9.

[13] Gileadi O. Structures of soluble guanylate cyclase : implications for regulatory mechanisms and drug development. Biochem Soc Trans 2014;42:108–13.

[14] Roskoski R. Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors : a 2021 update. Pharmacol Res 2021;165, 105463.

[15] Chen T. Nuclear receptor drug discovery. Curr Opin Chem Biol 2008;12:418–26.

[16] Weikum ER, Liu X, Ortlund EA. The nuclear receptor superfamily : a structural perspective. Protein Sci 2018;27:1876–92.

[17] Grossmann C, Scholz T, Rochel M, et al. Transactivation via the human glucocorticoid and mineralocorticoid receptor by therapeutically used steroids in CV-1 cells : a comparison of their glucocorticoid and mineralocorticoid properties. Eur J Endocrinol 2004;151:397–406.

[18] Bousquet E, Zhao M, Daruich A, Behar-Cohen F. Mineralocorticoid antagonists in the treatment of central serous chorioetinopathy : review of the pre-clinical and clinical evidence. Exp Eye Res 2019;187, 107754.

[19] Su XJ, Han L, Qi YX, Liu HW. Efficacy of fenofibrate for diabetic retinopathy : a systematic review protocol. Medicine (Baltimore) 2019;98, e14999.

[20] Telias M, Sit KK, Frozenfar D, et al. Retinoic acid inhibitors mitigate vision loss in a mouse model of retinal degeneration. Sci Adv 2022;8:eabm4643.

[21] Liu K, Zou C, Qin B. The association between nuclear receptors and ocular diseases. Oncotarget 2017;8:27603–15.

[22] Lindskog S. Structure and mechanism of carbonic anhydrase. Pharmacol Ther 1997;74:1–20.

[23] Nagelhus EA, Mathiisen TM, Bateman AC, et al. Carbonic anhydrase XIV is enriched in specific membrane domains of retinal pigment epithelium, Muller cells, and astrocytes. Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102:8030–5.

[24] Dvoriashyna M, Foss AJE, Gaffney EA, Repetto R. Fluid and solute transport across the retinal pigment epithelium : a theoretical model. J R Soc Interface 2020;17:20190735.

[25] Moshirfar M, Parker L, Birdsong OC, et al. Use of Rho kinase inhibitors in ophthalmology : a review of the literature. Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol 2018;7:101–11.

[26] Schlötzer-Schrehardt U, Zenkel M, Strunz M, et al. Potential functional restoration of corneal endothelial cells in Fuchs endothelial corneal dystrophy by ROCK inhibitor (Ripasudil). Am J Ophthalmol 2021;224:185–99.

[27] Tanna AP, Johnson M. Rho Kinase inhibitors as a novel treatment for glaucoma and ocular hypertension. Ophthalmology 2018;125:1741–56.

[28] Lebon C, Neubauer H, Berdugo M, et al. Evaluation of an intravitreal Rho-associated kinase inhibitor depot formulation in a rat model of diabetic retinopathy. Pharmaceutics 2021;13:1105.

[29] Rothschild PR, Salah S, Berdugo M, et al. ROCK-1 mediates diabetes-induced retinal pigment epithelial and endothelial cell blebbing : contribution to diabetic retinopathy. Sci Rep 2017;7:8834.

[30] Fogli S, Del Re M, Rofi E, et al. Clinical pharmacology of intravitreal anti-VEGF drugs. Eye (Lond) 2018;32:1010–20.

[31] Bonzano C, Olivari S, Cutolo CA, et al. Recombinant human nerve growth factor (Cenegermin)-driven corneal wound healing process : an evidence-based analysis. Front Pharmacol 2021;12, 760507.

[32] Deeks ED, Lamb YN. Cenegermin : a review in neurotrophic keratitis. Drugs 2020;80:489–94.

[33] Ming S, Xie K, He H, et al. Efficacy and safety of adalimumab in the treatment of non-infectious uveitis : a meta-analysis and systematic review. Drug Des Devel Ther 2018;12:2005–16.

[34] Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II) : a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2016;388:1183–92.

This page intentionally left blank

Chapitre 5

Méthodes d'étude pour le développement de médicaments oculaires

F. Behar-Cohen, N. Bonneau, F. Brignole-Baudouin

L'essentiel

- ➤ Environ 10 ans séparent l'identification d'une cible médicamenteuse qui pourrait être utile dans le traitement d'une maladie oculaire et les premiers essais cliniques.
- ➤ Plusieurs types de tests sont requis, visant à confirmer la pertinence de la cible dans différents modèles animaux et chez l'homme, à développer des molécules et des formulations utilisables chez l'homme et dont la biodisponibilité permet d'atteindre la cible dans les tissus ou cellules spécifiques, à réaliser des études pharmacocinétiques et toxicologiques réglementaires et, enfin, des tests de production.
- ➤ Un plan de développement doit être soigneusement établi, tirant parti des modèles in silico, cellulaire, ex vivo et in vivo.
- ➤ Il est essentiel d'utiliser le minimum d'animaux et d'avoir recours, chaque fois que cela est possible, à des méthodes de substitution.
- ➤ Ces phases de développement doivent faire intervenir les agences réglementaires afin de réaliser certaines étapes dans des laboratoires certifiés.
- ➤ Ces phases de développement sont essentielles pour permettre l'émergence de nouveaux médicaments et d'options thérapeutiques innovantes.

Introduction

Quand une molécule ou une cible médicamenteuse ont été identifiées par des chercheurs, il est nécessaire de démontrer leurs effets biologiques sur différents modèles, de réaliser des études pharmacodynamiques, dont l'établissement de la courbe dose-réponse, ainsi que de conduire des études pharmacocinétiques, de rechercher des effets toxiques potentiels, et de formuler la molécule dans une préparation qui optimise sa biodisponibilité dans le tissu vers les cellules cibles. Lors de la production du médicament, la stabilité, les méthodes de stérilisation et de conservation devront être testées. Si toutes ces étapes de recherche préclinique ne sont pas franchies, le médicament ne pourra pas parvenir à l'étape de la recherche clinique. Il convient donc d'obtenir le plus rapidement possible des réponses de poursuite ou d'arrêt du programme expérimental. Moins de 1 % des molécules identifiées comme possédant des propriétés biologiques intéressantes franchiront l'étape du passage en essai clinique et le délai moyen pour franchir toutes ces étapes est de 13 ans [1].

Plusieurs modèles précliniques ou non cliniques peuvent être utilisés. Ils ont chacun leurs avantages, inconvénients et limites. Afin de respecter le règle des 3R, « réduire, raffiner, remplacer », de l'expérimentation animale, plusieurs modèles complémentaires à celle-ci doivent être utilisés [2].

Les différents types de modèles utilisés en recherche préclinique et non clinique

Ces modèles sont utilisés pour valider les cibles et comprendre les mécanismes d'action des médicaments.

© 2023, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

MODÈLES IN SILICO

Le terme in silico est utilisé pour indiquer que la recherche est effectuée via une simulation informatique. Ce type de recherche comprend des études pour la découverte de médicaments, l'analyse de la structure des protéines, des analyses génomiques, protéomiques, métabolomiques, bio-informatiques et biostatistiques. La biologie computationnelle est le terme utilisé pour désigner la discipline qui utilise ces données biologiques pour développer des algorithmes et des relations au sein de systèmes biologiques complexes, ou analyser de grands ensembles de données biologiques obtenus à partir d'échantillons humains ou d'études in vivo ou in vitro [3, 4]. Ce domaine est en constante évolution et se développe grâce à l'interaction de diverses compétences (bio-informatique, physique, mathématique, biologie, etc.). Inspirées de l'approche PB-PK, ou *physiologically-based pharmacokinetics* (modèle mathématique utilisé pour prédire les paramètres d'absorption, de distribution, de métabolisme d'élimination et de toxicité d'une substance [ADMET]), ces méthodes sont utilisées depuis quelques années pour découvrir les mécanismes de maladies oculaires et de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles [5–8] en prenant en compte le métabolisme local, les structures barrières, etc., et pour estimer les doses responsables d'un effet [9].

Dans le cas de l'œil, il est fondamental de représenter in silico les trois grands facteurs conditionnant la pénétration et la distribution au niveau de la surface oculaire : les barrières statiques avec les différents systèmes de passage/transport (claudines, zonula occludens, etc.), les clairances dynamiques accompagnées des différents composés impliqués (glycoprotéines, mucines, phospholipides du film lacrymal) et les facteurs métaboliques (enzymes, transporteurs, pompes d'efflux, récepteurs tels que les estérases, cytochromes, phosphatases, pompe NA^+/K^+-ATPase, etc.). Des méthodes in silico, alternatives au test de Draize, se sont avérées efficaces pour identifier la toxicité d'irritants oculaires [10].

En raison des coûts associés à ces analyses à grande échelle, un nombre relativement faible d'échantillons est généralement choisi. Par conséquent, des contrôles appropriés doivent être utilisés. La recherche in silico est particulièrement adaptée à la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques ou de nouvelles molécules, car c'est une recherche qui peut se faire sans a priori [11, 12].

AVANTAGES DES MODÈLES IN SILICO

Ces modèles :

- ne nécessitent pas une configuration expérimentale dans un laboratoire, limitent l'utilisation d'animaux et peuvent s'effectuer sur des échantillons existants s'ils ont été bien conservés (en particulier des échantillons humains) ;
- intègrent toutes les informations recueillies jusqu'à présent par des centaines de chercheurs, sur plusieurs ensembles de données ;
- permettent la comparaison croisée de données provenant de plusieurs sources (métabolomique, génomique, etc.) et de plusieurs espèces, ce qui rend les résultats relativement robustes.

LIMITES DES MODÈLES IN SILICO

Les limites sont les suivantes :

- ces modèles nécessitent des connaissances préalables en bio-informatique et, dans certains cas, en programmation ;
- parfois, la richesse de l'information est très importante, ce qui nécessite l'utilisation d'une puissance de calcul considérable ;
- le rapport signal/bruit est parfois faible, ce qui rend difficile l'extraction d'informations fiables ;
- les résultats consistent toujours en des valeurs prédictives, qui doivent être validées en fin de compte au niveau expérimental.

MODÈLES IN VITRO

MODÈLES CELLULAIRES

Les modèles cellulaires reposent sur la mise en culture de cellules issues de différents tissus (cornée, cristallin, épithélium pigmentaire, etc.), d'origine animale ou humaine.

Les cellules peuvent être cultivées seules en deux dimensions, ou avec d'autres types cellulaires pour mimer des tissus (modèles tridimensionnels) ou mimer les relations intercellulaires existant dans un tissu (par exemple co-culture de cellules de l'épithélium pigmentaire avec des cellules endothéliales) [13, 14], ou dans des systèmes complexes qui forment un micro-environnement spécifique (*organ-on-a-chip* ; voir tableau 5-1) [15–17]. Elles peuvent être cultivées sur des supports particuliers pour étudier des transports ou des contraintes mécaniques par exemple [18].

Les lignées cellulaires sont des types de cellules spécifiques, théoriquement purs. Les lignées immortalisées ont été modifiées pour survivre de façon indéfinie en gardant leurs caractères de différenciation. Ces lignées doivent être très bien caractérisées pour s'assurer qu'elles n'ont pas été contaminées par d'autres types cellulaires et qu'elles possèdent bien les propriétés des cellules recherchées. En effet, les lignées immortalisées peuvent contenir des modifications génétiques qui influent sur les études menées et sur les questions posées. Enfin, toutes ces lignées peuvent, au cours des divisions, subir des modifications, perdre leurs caractéristiques, dériver, etc. Des contrôles réguliers du phénotype sont donc nécessaires [19].

Les cellules primaires sont des cellules séparées d'un tissu et cultivées dans leur état de différenciation initiale. Comme leur nom l'indique, ces cellules doivent être utilisées dès leur première mise en culture et perdent leurs caractéristiques de différenciation lors des passages successifs. Les cellules d'origine animale peuvent être obtenues facilement et en grande quantité, à partir d'animaux homogènes sur un fond génétique connu. Mais elles peuvent s'éloigner des cellules humaines et avoir des propriétés différentes. Les cellules primaires humaines sont plus proches de la physiopathologie humaine, mais elles sont rares et moins homogènes, variant en fonction des donneurs. Leur coût est donc très élevé car elles doivent être caractérisées pour chaque donneur.

Les cellules animales sont très utiles pour des expériences de criblage, car on peut en obtenir un très grand nombre, y compris à partir de modèles pathologiques. Mais une validation sur des cellules humaines est souhaitable.

Les cellules primaires conservent les activités enzymatiques et la signalisation du tissu dont elles sont issues et sont donc adaptées pour étudier la toxicité de molécules, mais ne peuvent pas être utilisées pour du criblage car leur nombre est limité et les passages peu fréquents.

Récemment, un nouveau type de cellules a été obtenu par différenciation de cellules souches pluripotentes. À partir de cellules de la peau (fibroblastes) ou à partir de monocytes, il est devenu possible de produire des cellules souches pluripotentes (cellules iPS ou *induced-pluripotent stem cells*) [20–23] qui, selon

différents protocoles, peuvent devenir des cellules de l'épithélium pigmentaire, des neurosphères, des cellules rétiniennes ou cornéennes et même un organoïde rétinien [24, 25]. Ainsi, il devient possible de produire, pour un individu donné, des cellules de sa propre rétine en ne réalisant qu'une prise de sang. Ces cellules sont largement utilisées pour valider des traitements de thérapie génique, en particulier quand les modèles animaux ne récapitulent pas la pathologie humaine. Mais, à ce jour, ces cellules ne sont pas utilisées en remplacement des cellules du donneur parce que les étapes de leur production sont longues et nécessitent l'utilisation de virus ou de modificateurs génétiques dangereux pour l'homme.

Avantages des modèles cellulaires

Les avantages sont :

- facilité d'utilisation, possibilité de disposer d'un grand nombre de cellules pour du criblage ;
- rapidité et absence de contraintes réglementaires liées à l'expérimentation animale ;
- bonne reproductibilité ;
- grande flexibilité des stimuli et conditions à tester ;
- possibilité d'étudier des mécanismes précis, spécifiques d'un type cellulaire.

Inconvénients des modèles cellulaires

- La transposition des résultats à la pathologie humaine doit être faite avec prudence.
- Les résultats doivent être confirmés avec d'autres modèles.

EXPLANTS ET ORGANOÏDES

Un *explant* consiste à maintenir en culture un tissu organisé pour étudier l'effet d'un médicament ou pour induire une condition pathologique. On peut ainsi étudier la cornée, la rétine, le cristallin, l'épithélium pigmentaire, le complexe choroïde/sclère, etc. [26].

L'avantage de ces systèmes est de disposer d'une organisation optimale et proche des cellules avec le maintien des relations intercellulaires et de l'organisation structurelle du tissu. L'inconvénient est que la plupart des tissus ne peuvent être maintenus que sur des durées très limitées. Les tissus d'origine animale sont obtenus facilement et peuvent provenir de modèles pathologiques. Les tissus d'origine humaine sont plus rares, moins homogènes, mais très précieux, en particulier quand le tissu animal diffère du tissu humain (par exemple la macula).

Les *organoïdes* sont, quant à eux, des structures 3D, dérivées de cellules souches embryonnaires (ES) ou d'iPS, capables d'auto-organisation sur leur support (type hydrogel, matrice poreuse, etc.) [27–29]. Ils permettent d'obtenir des structures cellulaires complexes de phénotype humain et de s'affranchir du besoin de tissus biologiques rares. Récemment, des structures rétiniennes humaines organisées ont été produites par ces technologies, et les transcriptomes des différents types cellulaires et leur localisation topographique (macula versus périphérie) ont démontré une excellente corrélation avec des rétines humaines natives, démontrant la pertinence de ces systèmes pour la recherche thérapeutique [30]. Des essais de thérapie génique ont été effectués sur ces modèles cellulaires issus d'iPS de patients [31, 32]. Il ne fait aucun doute que ces méthodes seront de plus en plus utilisées et pourront à terme remplacer les modèles animaux, au moins pour les premières phases de validation, et à terme peut-être pour toutes les phases de développement des médicaments. De nombreux modèles de maladies de la rétine ont été développés et sont actuellement testés [33].

Par ces méthodes, Foster et al. 2017 [34] et Murphy et al. [35] ont également pu obtenir respectivement un organoïde de cornée et un organoïde de cristallin. Ce modèle de cristallin a notamment été utilisé pour évaluer la toxicité d'un composé en développement dans la mucoviscidose, le Vx-770. En effet, cette molécule s'est révélée induire des cataractes toxiques chez le rat et cliniquement. Ainsi, après avoir laissé leur modèle acquérir la transparence maximale et un phénotype proche de celui du cristallin humain, Murphy et al. [35] ont testé plusieurs doses et ont constaté, à la forte dose, une réduction significative de la capacité de ce cristallin artificiel de faire converger la lumière, démontrant le potentiel de ce type de modèle in vitro.

Les modèles in vitro ont connu une véritable révolution depuis le développement de cellules différenciées à partir de cellules souches pluripotentes ou iPS dérivées de fibroblastes humains ou de monocytes. À partir de ces cellules, il est aussi possible de reconstituer un tissu (cornée, cristallin, rétine) et d'étudier les effets des médicaments, ou de tester ceux-ci sur les cellules issues de patients qui présentent la pathologie ciblée.

Le tableau 5-1 présente un ensemble de modèles alternatifs innovants (3D multicellulaires, modèles sur puces, organoïdes, etc.) utilisables en non-clinique pour l'évaluation des effets pharmacologiques et des toxicités de la surface oculaire.

MILIEUX OCULAIRES

Les milieux oculaires sont une source importante d'informations sur le métabolisme des tissus, et permettent d'identifier des cibles thérapeutiques et des biomarqueurs.

L'humeur aqueuse, le vitré, le liquide sous-rétinien et même les larmes sont utilisés en recherche ophtalmologique. Il est essentiel d'effectuer des prélèvements de milieux purs non dilués et de les conserver sans retard à très basse température pour préserver leur contenu et établir des procédures de *biobanking* [36].

Par exemple, le VEGF (*vascular endothelial growth factor*) a été identifié dans le vitré de patients diabétiques pour la première fois par une équipe française, ouvrant la voie aux traitements anti-angiogéniques [37]. Les milieux oculaires d'origine animale sont plus faciles à obtenir et plus homogènes, mais le volume très faible chez les rongeurs rend leur utilisation difficile. Les milieux oculaires humains sont une source très précieuse, mais leur collection et leur conservation sont soumises à des restrictions réglementaires et le phénotypage complet des patients est indispensable à l'interprétation des résultats.

Ces dernières années, des études *omics* (protéomique [6, 38–40], métabolomique [41, 42], lipidomique [43, 44]) non ciblées ont été réalisées sur des milieux oculaires (larmes, humeur aqueuse et vitré) de patients atteints de différentes pathologies oculaires, permettant d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. L'analyse de milieux oculaires a aussi permis de valider des cibles médicamenteuses en démontrant la variation de métaux comme le fer [45] ou des corticoïdes en situation pathologique [46].

Les milieux oculaires sont aussi essentiels pour établir des modèles pharmacocinétiques chez l'homme, souvent une fois que les médicaments ont été mis sur le marché [47].

De façon intéressante, il apparaît que les larmes sont une source d'information facile d'accès, non seulement pour les pathologies de la surface oculaire [48], mais aussi pour les pathologies intraoculaires [49]. Par exemple, le taux de malondialdéhyde (MDA), un marqueur de stress oxydant est corrélé à l'importance du liquide sous-rétinien au cours de la choriorétinopathie séreuse centrale [50].

Avantages des milieux oculaires

Ce sont les suivants :

- matériel liquide qui peut être analysé par des méthodes non biaisées ;
- proximité avec la pathologie ;
- permettent de valider des cibles thérapeutiques ;
- permettent d'identifier des biomarqueurs de toxicité et d'efficacité des traitements ;
- contribuent au développement d'une médecine personnalisée.

Limites des milieux oculaires

Les limites sont :

- la nécessité d'un phénotypage complet ;
- la variabilité ;
- la nécessité d'avoir des contrôles phénotypés sur le plan ophtalmologique.

MODÈLES IN VIVO

L'expérimentation animale est régulièrement contestée au niveau européen et, aujourd'hui encore, des initiatives tentent de l'interdire. En effet, l'interdiction complète d'expérimenter sur l'animal pour les tests de cosmétiques introduite en 2013 (règlement CE n° 1223/2009 du Parlement européen, dénommé « Règlement cosmétique » et transposé en France dans le Code de la santé publique par la loi n° 2014-201 du 24 février 2014) tend à s'étendre au médicament avec un glissement progressif de l'obligation à respecter la règle des 3R [51] à une totale interdiction possible de l'utilisation des animaux en recherche. Il est important de limiter au maximum l'utilisation d'animaux à des fins de recherche, d'en réduire le nombre en calculant le nombre d'animaux suffisant et nécessaire pour obtenir une réponse statistiquement significative, et d'utiliser toutes les méthodes alternatives avant d'y avoir recours. En particulier, en Europe, l'utilisation des primates non humains est soumise à une réglementation stricte avec un fichier national permettant de mutualiser au mieux les animaux.

Bien que des méthodes alternatives se développent, la toxicité oculaire des médicaments doit, encore à l'heure actuelle, être évaluée à partir d'expérimentations in vivo sur deux espèces distinctes (rongeur et non-rongeur, par exemple, études de toxicité réitérée ICH S4 [52]), avant d'autoriser les essais chez l'homme.

L'utilisation des primates n'est pas requise par les autorités réglementaires et les plans expérimentaux peuvent être discutés avec les autorités en France, en Europe et aux États-Unis. Alors qu'aux États-Unis, les avis émis par la Food and Drug Administration (FDA) ont une valeur d'approbation, ce n'est pas le cas en France et en Europe, où les avis sont uniquement indicatifs.

La recherche sur des animaux est très encadrée par des législations : les personnes habilitées à expérimenter doivent avoir suivi des formations qui, après validation par les autorités réglementaires, permettent d'obtenir une autorisation à expérimenter de la part du Ministère et doivent suivre des mises à niveau régulières. Les animaleries sont contrôlées et soumises à des réglementations très strictes. Les protocoles sont évalués par des comités d'éthique et de bien-être animal. Tout écart à ces réglementations relève de la juridiction pénale.

Des guides de bonnes pratiques européens ont été rédigés par des experts, puis validés par les États membres. Ils permettent de donner des compléments d'informations et des exemples concrets pour la mise en application du dispositif réglementaire, plus particulièrement sur la démarche éthique et la classification du degré de sévérité des procédures. Dans le domaine de l'expérimentation animale, la directive européenne n° 2010/63/UE, révisant la directive n° 86/609/CEE du Conseil du 24 novembre 1986, est applicable en France depuis le 1er janvier 2013. La règle des 3R consiste à *r*emplacer l'expérimentation animale dès que possible, et à défaut, à *r*éduire le nombre d'animaux utilisés et à *r*affiner les procédures, c'est-à-dire optimiser les méthodologies employées pour diminuer la douleur animale tout en garantissant un niveau de résultats scientifiques élevé. De plus, cette utilisation doit être pleinement justifiée scientifiquement. Ainsi, les avantages escomptés doivent l'emporter sur les préjudices causés aux animaux. En ophtalmologie, il est essentiel de combiner des anesthésies générales et locales afin de minimiser la souffrance animale. L'utilisation d'un seul œil quand la procédure affecte la vision ou est douloureuse est requise, mais les deux yeux peuvent être utilisés selon les protocoles expérimentaux quand cela permet de réduire le nombre d'animaux. Les résultats doivent être interprétés en fonction de cette donnée. Il est aussi recommandé de mutualiser l'utilisation d'autres organes avec des équipes partenaires pour limiter le nombre global d'animaux utilisés.

Les animaux classiquement utilisés sont les rongeurs (rats et souris), pour lesquels il existe un très grand nombre d'espèces modifiées génétiquement ou que l'on peut modifier génétiquement assez facilement aujourd'hui. Les lagomorphes (lapins) sont aussi utilisés en ophtalmologie parce que la taille de leurs yeux est proche de celle des humains. Les primates non humains sont réservés à des expériences spécifiques du fait de leur coût, de la pénurie mondiale de ces animaux pour l'expérimentation et des restrictions éthiques. D'autres espèces sont utilisées pour étudier le développement oculaire et du système visuel comme les poussins, le poisson-zèbre (*zebrafish*) ou encore la drosophile ou le xénope. Des animaleries adaptées sont alors nécessaires.

L'expérimentation animale visant à évaluer des effets de molécules actives, de drogues ou de toxiques peut être réalisée dans des laboratoires académiques, mais les expérimentations animales menées en vue d'obtenir des autorisations d'études chez l'homme (pharmacocinétique et toxicité) doivent être menées dans des laboratoires contrôlés et accrédités par les autorités réglementaires (*contract research organization* [CRO]). Ces laboratoires suivent des normes de bonnes pratiques et subissent des contrôles qui garantissent la traçabilité et la pérennité des données. Les résultats doivent être conservés 10 ans et l'ensemble des résultats doit être accessible et faire l'objet de rapports.

AVANTAGES DES MODÈLES IN VIVO

Les avantages sont les suivants :

- évaluation d'un événement biologique complexe dans un environnement réel ;
- observation et analyse longitudinales ;
- étude des processus physiologiques et développementaux ;
- étude de la fonction visuelle et du comportement ;
- test de tolérance des médicaments ;
- études de la pharmacocinétique ;
- possibilité de créer des modèles animaux modifiés génétiquement.

LIMITES DES MODÈLES IN VIVO

Les limites sont les suivantes :

- le nombre d'animaux est limité par des considérations éthiques ;

Tableau 5-1 – Modèles alternatifs innovants utilisables en préclinique et en non clinique pour l'évaluation des effets pharmacologiques et des toxicités de la surface oculaire.

	Modèles 3D multicellulaires			Modèles *on-a-chip*				Organoïdes	
	Co-culture conjonctive/ glandes lacrymales	Co-culture neurones SH-SY5Y/ cellules cornéennes stromales sur insert	Triculture neurones/cellules épithéliales/ stromales	*Cornea-on-a-chip, lacrimal flows*	*Cornea-on-a-chip and shear stress*	*Coculture on-a-chip cornea - conjunctiva*	Culture neuronale compartimentée	Cornée	Cristallin
Types cellulaires	– Cellules épithéliales primaires conjonctivales de lapin – Spéroïdes de cellules primaires de glandes acineuses lacrymales de lapin	– Fibroblastes cornéens primaires humains – Lignée cellulaire neuroblastique humaine SH-SY5Y	– Cellules épithéliales cornéennes humaines en lignée (HCE) – Cellules souches stromales humaines (hCSSCs) – Cellules neuronales (DRG)	Cellules épithéliales cornéennes humaines en lignée (HCE)	– Cellules épithéliales cornéennes humaines en lignée (HCE) ou primaires murines – Cellules cornéennes endothéliales	– Cellules épithéliales primaires cornéennes humaines – Cellules conjonctivales humaines en lignée	Cellules primaires murines de ganglions trigéminés *(améliorations possibles par l'ajout de cellules épithéliales cornénnes)*	Lignée IMR90.4 iPS	Cellules humaines pluripotentes embryoniques (*hESC line CA1*)
Avantages	Production des phases aqueuse et mucinique du film lacrymal	– Production *de novo* de matrice extracellulaire par les fibroblastes – Mime les interactions nerfs/stroma	Interface air-liquide et matrice en protéines de soie pour mimer les propriétés mécaniques de la cornée et améliorer le développement neuronal	– Mime les flux pulsatiles générés par le clignement des paupières – Mime le flux continu généré par la sécrétion lacrymale	– Mime les flux bidirectionnels générés par le clignement des paupières – Mime l'élimination de l'humeur aqueuse par le canal de Schlemm (flux unidirectionnel)	– Mime le stroma via la matrice en collagène – Mime le flux lacrymal via le système de perfusion – Mime le clignement des paupières via le système biomimétique	Sépare les terminaisons nerveuses (compartiment distal) des corps cellulaires (compartiment proximal) pour une meilleure représentation de la physiologie et évaluer l'impact d'un toxique sur les terminaisons nerveuses de la surface oculaire	Structure lamellaire de la cornée (épithélium, stroma, endothélium) identifiable au bout de 30 jours de culture	Formation d'une structure fibrillaire caractéristique du cristallin
Paramètres évalués	– Perméabilité des jonctions serrées de l'épithélium conjonctival au dextran – Épaisseur du film lacrymal – Marqueur épithélial (KRT4) – Marqueur mucinique (MUC5AC) – Marqueur inflammatoire (IL-1β, MMP)	– Marqueur collagénique et de fibrose (alpha-SMA) – Changements structuraux (microscopie électronique à transmission) – Marqueurs d'activation neuronale (cFOS, TRPV1, TRPM8, etc.)	– Viabilité cellulaire *(live/ dead viability/ cytotoxicity kit)* – Phénotype de l'épithélium cornéen et du stroma (involucrine, KRT3, connexine 37, ALDH3A1)	– Épaisseur de l'épithélium – Phénotype de l'épithélium (ZO-1) – Perméabilité membranaire (TEER)	– Épaisseur de l'épithélium – Phénotype de l'épithélium cornéen (ZO-1, KRT19, KRT12) – Perméabilité de l'épithélium (fluorescéine, dextran)	– Épaisseur de l'épithélium – Phénotype de l'épithélium cornéen (p63, KRT19, KRT3) – Épaisseur du film lacrymal – Cytokines inflammatoires (IL-β, TNF-α) et métalloprotéinases (MMP-9)	– Marqueurs inflammatoires – Marqueurs de morts cellulaires – Altération de la morphologie des axones (coloration au CFSE)	– Épaisseur de la structure lamellaire – Phénotype de l'épithélium cornéen (KRT3, KRT14, p63α, KERA, collagène de type I/V/VIII, LUM) – Organisation du collagène en fibrilles (microscopie électronique à transmission)	– Phénotype du cristallin (ROR, cristallines α et β, intégrines, laminines et collagènes) – Capacité de convergence de la lumière
Références	Lu et al., 2017	Sharif et al., 2018	Wang et al., 2015 Wang et al., 2017	Bennet et al., 2018	Abdalkader et Kamei, 2018 Bai et al., 2020	Seo et al., 2019	Sarkar et al., 2012 Courte et al., 2018	Foster et al., 2017 Susaimanickam et al., 2017 Foster et al., 2020	Murphy et al., 2018

- la variabilité est beaucoup plus élevée que dans les expériences in vitro ;
- de nombreux paramètres non contrôlés peuvent interférer avec les expériences (lumière, nourriture, stress, infection, etc.) ;
- un apprentissage est nécessaire ;
- les modèles ne récapitulent pas complètement la pathologie humaine ;
- les réactions immunes humaines ne peuvent pas être étudiées de façon fiable sur des animaux (même les primates non humains).

Généralement, plusieurs modèles sont utilisés pour étudier les effets d'une nouvelle molécule. Par exemple, de nombreux modèles d'études in vivo de la sécheresse oculaire ont été développés ces dernières années pour aider à la compréhension fine des mécanismes impliqués dans cette pathologie. On distingue les modèles chimiques par instillation/injection répétée de molécules inhibant la sécrétion lacrymale (comme un antimuscarinique tel que l'atropine [53]) ou de molécules altérant la couche lipidique du film lacrymal (telle que le chlorure de benzalkonium [BAC] [54–57] ; les modèles chirurgicaux avec ablation des glandes lacrymales ou des glandes de Meibomius, ou avec dénervation par section des nerfs ciliaires [58–63] ; les modèles par excès d'évaporation générant un environnement dessicatif à faible hygrométrie [64] ; les modèles hyperosmolaires déstabilisant le film lacrymal (instillation de solution saline [65]) ; et les modèles génétiquement modifiés pour développer une sécheresse oculaire (souris Aire-KO) [66].

Pour les pathologies rétiniennes, il existe un nombre très important de modèles de dégénérescence de la rétine, soit du fait de modifications génétiques induites ou spontanées, soit par exposition à des agents physiques (lumière, laser, etc.), ou à des agents chimiques (méthylnitrosourée, pentosane polysulfate, fer, acide alpha amino-adipique, etc.). Des modèles d'angiogenèse choroïdienne sont utilisés pour valider des molécules utilisées en clinique comme les anti-angiogéniques, et des modèles d'angiogenèse développementale servent à observer des effets sur les vaisseaux de la rétine. De multiples modèles de diabète sont aussi utilisés avec des rétinopathies variables selon les modèles [67, 68].

Les modèles modifiés génétiquement ou animaux transgéniques sont très utilisés, depuis que des outils nouveaux ont permis non seulement de générer des animaux qui sur- ou sous-expriment une protéine, mais également de contrôler à quel moment et dans quelles cellules induire ces modifications (système inductible).

Ces modèles sont très précieux et apportent des informations essentielles pour identifier des cibles et analyser les effets de leur activation ou inhibition.

Actuellement, ces modèles sont générés sur des rongeurs qui ne possèdent pas de macula, ce qui limite la création de modèles de pathologie rétinienne complètement transposables à l'homme. Enfin, plus un système est complexe, plus les risques de biais aux différentes étapes des expériences augmentent, ce qui nécessite un nombre de contrôles croissant.

Le tableau 5-2 récapitule les principaux avantages et inconvénients des différentes espèces animales utilisées en recherche ophtalmologique.

Les modèles animaux générés par les différents chercheurs sont le plus souvent rendus accessibles dans des animaleries qui conservent des embryons congelés, disponibles à la vente. Les chercheurs échangent volontiers entre eux les modèles qu'ils génèrent. D'une manière générale, il est devenu souhaitable – et ce sera probablement obligatoire dans l'avenir – de rendre publics gratuitement tous les résultats des recherches afin qu'ils puissent servir à d'autres. La recherche étant en grande partie financée par des fonds publics, ces résultats doivent bénéficier à tous, comme un bien public partagé pour faire avancer la science (*open science*).

Spécificités de la recherche préclinique et non clinique en ophtalmologie

TROUVER LE BON MODÈLE ANIMAL

En fonction de la question posée, il est important d'utiliser des animaux dont les yeux permettent de répondre à la question. Pour les études de toxicologie, il n'est par exemple pas pertinent d'étudier la toxicité endothéliale cornéenne sur un lapin, dont l'endothélium régénère, ni d'étudier des médicaments qui agissent sur les vaisseaux rétiniens sur le lapin, qui possède une vascularisation rétinienne très réduite. De même, les rongeurs et les lapins sont dépourvus de macula, rendant impossible l'anticipation d'une maculopathie d'origine toxique [69]. Les lapins albinos, souvent utilisés en ophtalmologie, notamment pour le test de référence d'irritation oculaire (test de Draize), sont caractérisés par un déficit en tyrosine kinase, enzyme nécessaire à la synthèse de mélanine. Or, certains médicaments (et par extension certains produits chimiques) peuvent engendrer une toxicité par fixation sur la mélanine et accumulation au niveau de l'épithélium pigmentaire. C'est le cas de la gentamicine, retrouvée en combinaison avec l'indométacine, dans le collyre Indobiotic®.

Dans les études de pharmacologie, il faut également prendre en compte les différences de physiologie entre l'homme et l'animal. Ainsi, même si le lapin présente une perméabilité de la sclère comparable à l'homme, il faut prendre en compte dans toute étude que la fréquence physiologique de clignement des paupières de cette espèce est moindre que celle des hommes, conduisant à un contact plus long d'une substance avec la surface oculaire et donc à plus d'interactions (moindre élimination, davantage de métabolisation et de pénétration). Ces différences peuvent aboutir à une surestimation de l'effet toxique, pouvant gêner le développement d'une molécule thérapeutique intéressante. Il faut donc bien connaître les modèles animaux pour explorer une pathologie.

ADAPTER LA RECHERCHE À LA TAILLE DES YEUX

La plupart des animaux de laboratoire sont des rongeurs dont les yeux sont très petits (quelques millimètres). Il faut donc parfois créer des outils ou des dispositifs adaptés à la taille des yeux. Nous citerons comme exemples les lentilles de contact, ou des systèmes d'injection très petits.

Plusieurs systèmes d'exploration dédiés spécifiquement aux animaux de laboratoire ont été développés récemment (OCT, angiographe, laser, etc.) et facilitent les analyses in vivo.

Tableau 5-2 – Principaux avantages et inconvénients des espèces animales utilisées en recherche ophtalmologique.

Espèces	Drosophile	Poisson zèbre	Poulet	Porc	Lapin
Avantages et utilisation	– Mutations génétiques faciles – Très grand nombre d'animaux et de générations – Temps court de reproduction – Taille et structure de l'œil compatibles avec son étude	– Mutations génétiques faciles – Animal transparent – Grand nombre possible – Temps court de reproduction – Adapté aux études développementales – Adapté aux études de criblage de médicaments et de toxicité	– Possibilité d'étudier les œufs – Grand nombre – Temps court de reproduction – Adapté pour les études sur la myopie de déprivation et les études d'angiogenèse	– Grande taille des yeux – Rétine enrichie en cônes et area centralis – Adapté à la chirurgie – Possibilité d'utiliser les instruments d'exploration cliniques	– Grande taille des yeux (proche de l'humain) – Adapté aux études de pharmacocinétique et de toxicologie – Temps court de reproduction – Adapté à la production d'anticorps
Limitations	– Œil très différent de l'œil humain – Manipulation complexe – Peu d'outils biologiques – Équipements spécifiques – Distance évolutive	– Œil très différent de l'œil humain – Manipulation complexe – Peu d'outils biologiques – Équipements spécifiques – Distance évolutive	– Œil très différent de l'œil humain – Séquençage incomplet du génome	– Coût et complexité de manipulation – Nombre restreint – Séquençage incomplet du génome – Peu d'outils biologiques	– Séquençage incomplet du génome – Rétine et cornée différentes de l'humain – Réponse immune – Peu d'outils biologiques
Espèce	**Chat**	**Chien**	**Souris**	**Rat**	**Primate non humain**
Avantages et utilisation	– Taille de l'œil – Mutations spontanées similaires à celles de l'homme – Modèles de décollement de rétine – La rétine possède une area centralis	– Pathologies oculaires spontanées – Mutations spontanées similaires à celles de l'homme – Taille de l'œil – Possibilité d'évaluer le comportement visuel par des tests fonctionnels	– Nombreux modèles spontanés caractérisés de maladies oculaires – Facilité de générer des modèles par manipulation génétique – Reproduction rapide et nombre important d'animaux – Existence d'instruments d'évaluation visuelle et morphologique adaptés – Génome séquencé – Importantes données sur les modèles – Étude possible de l'angiogenèse rétinienne néonatale	– Nombreux modèles spontanés caractérisés de maladies oculaires – Possibilité de générer des modèles par manipulation génétique – Taille de l'œil plus importante que la souris – Reproduction rapide et nombre importants d'animaux – Existence d'instruments d'évaluation visuelle et morphologiques adaptés – Génome séquencé	– Similitudes avec l'œil humain : macula, vision binoculaire, structure des vaisseaux rétiniens, cornée – Possibilité d'utiliser des instruments d'exploration clinique
Limitations	– Coût – Barrières réglementaires et sociétales à l'utilisation des chats – Tapetum – Génome incomplètement séquencé	– Coût – Barrières réglementaires et sociétales à l'utilisation des chiens – Tapetum – Génome incomplètement séquencé	– Œil très petit – Difficulté de réaliser des interventions sur l'œil – Ni macula, ni area centralis – Animal nocturne – Rétine très différente de celle des humains	– Ni macula, ni area centralis – Animal nocturne, mais certains rats diurnes existent – Manipulations génétiques plus complexes que chez la souris	– Coût très élevé – Utilisation très réglementée et limitée – Génome partiellement séquencé – Réaction immune aux protéines humaines

■ DÉVELOPPER DES SYSTÈMES D'ADMINISTRATION DES MÉDICAMENTS PERMETTANT D'ÉTUDIER LEURS EFFETS DANS L'ŒIL

Chez l'animal, comme chez l'homme, les barrières oculaires limitent la pénétration des médicaments. Il peut être nécessaire de procéder à des développements parfois complexes de systèmes d'administration des médicaments, plus ou moins prolongés, pour évaluer les effets d'une molécule. En effet, les modèles animaux les plus fréquents sont développés sur les rongeurs et l'injection répétée dans des très petits yeux est dommageable. Il faut donc fabriquer des systèmes à libération prolongée, utilisables sur de très petits yeux, et qui n'induisent pas des effets confondants.

■ TESTS FONCTIONNELS

Explorer la vision chez des animaux est complexe et fait appel à des tests objectifs comme des électrorétinogrammes (ERG), mais aussi des tests plus subjectifs comme l'optocinétique, la pupillométrie chromatique, etc. Tous ces tests sont essentiels, mais ils nécessitent un temps d'apprentissage de l'utilisateur pour être fiables et reproductibles.

Une revue détaillée des procédures utilisées en recherche préclinique ophtalmologique est disponible sur le site de l'ARVO (The Association for Research in Vision and Ophthalmology) sous la forme d'un cours digital intitulé «ARVO Online Research Training Eye & Vision Techniques» (https://www.arvo.org/education/online-education/).

■ MILIEUX OCULAIRES

La plupart des méthodes analytiques qui permettent de mesurer des protéines, des médicaments, des métabolites, etc. n'ont pas été développées pour les milieux oculaires, mais pour des dosages dans le sang. La transposition directe d'un test commercial sur une matrice oculaire peut induire d'importants biais et des résultats erronés. Il convient donc d'adapter les tests aux milieux oculaires animaux ou humains avant d'effectuer les dosages.

L'utilisation de milieux oculaire reste un outil essentiel pour valider certaines cibles moléculaires ou évaluer l'efficacité d'un traitement chez l'homme.

Méthodes de toxicologie appliquées à l'ophtalmologie

En toxicologie oculaire, les effets indésirables (EI) peuvent avoir différentes origines : 1) EI oculaires d'un médicament appliqué sur l'œil ; 2) EI systémiques associés à un traitement oculaire ; 3) EI oculaires d'un médicament ou toxique absorbé par voie systémique (orale, cutanée, injection, inhalation). Tout développement de médicament oculaire, comme tout médicament, doit suivre les étapes de toxicologie réglementaire, longues et coûteuses, allant de la toxicité générale aux études de métagenèse, cancérogenèse et de reproduction. Nous ne nous consacrerons dans cette partie qu'aux effets toxiques les plus courants sur la surface oculaire de médicaments topiques.

■ MODÈLES ÉVALUÉS PAR L'OCDE POUR LA TOXICITÉ SUR LA SURFACE OCULAIRE

Actuellement, très peu de tests sont disponibles pour évaluer spécifiquement les lésions oculaires, en dehors de l'irritation et de la corrosion oculaire. In vivo, ces évaluations peuvent être réalisées via le test de Draize. Cependant, le monde de la cosmétique se doit de le remplacer grâce à la combinaison de modèles alternatifs. En effet, un seul modèle cellulaire ou organotypique ne suffit pas à classer les substances irritantes ou corrosives selon la classification GHS ou *Globally harmonized system of classification and labelling of chemicals hazards statements* [70] de l'Organisation des Nations Unies (ONU).

Classification des substances irritantes ou corrosives pour la surface oculaire selon le GHS

- Catégorie 1 : dommages sévères et/ou partiellement réversibles ou irréversibles, c'est-à-dire persistant après 21 jours (pouvant aller jusqu'au stroma profond, voire jusqu'à l'endothélium)
- Catégorie 2A : dommages complètement réversibles après 21 jours mais persistant au-delà de 7 jours (dommages transcornéens de l'épithélium pouvant aller jusqu'au stroma)
- Catégorie 2B : dommages complètement réversibles pendant la période d'observation de 7 jours (dommages superficiels, faible pénétration transcornéenne)
- Catégorie non irritant (sans catégorie)

À titre d'exemple, le chlorure de benzalkonium (BAC) est classé catégorie 1 (irritant sévère) et est utilisé comme substance de référence dans plusieurs tests validés réglementairement [71–73].

Actuellement, cinq méthodes d'essai in vitro ont été validées scientifiquement par l'OCDE pour remplacer le test de Draize [74, 75], en combinaison : les tests de viabilité sur épithélium humain reconstruit (*reconstructed human cornea-like epithelium* [RhCE]) [76] ; le *bovine corneal opacity and permeability* (BCOP) *test* (ligne directrice [LD] 437 [77]) ; l'*isolated chicken eye* [ICE] *test* [72]) ; la méthode d'essai de diffusion de fluorescéine [78] ; et la méthode d'essai d'exposition de courte durée in vitro (*short time exposure* [STE] LD 491 [79]). Ces tests sont autorisés en cosmétique car ils utilisent soit des modèles cellulaires 2D ou 3D, soit des modèles organotypiques avec des cornées d'animaux provenant des abattoirs (animaux destinés à la consommation humaine). On notera tout de même l'existence d'autres tests, faisant l'objet de proposition de LD ou ayant été/étant en cours d'évaluation par l'ICCVAM (*Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods*), comme les *isolated rabbit eye* (IRE) *test*, le *hen's egg test on the chorio-allantoic membrane* (HET-CAM) et d'autres que nous détaillerons ci-dessous [80].

Cependant, ces tests alternatifs présentent des inconvénients similaires, parmi lesquels figurent l'absence d'évaluation des lésions conjonctivales ou de l'iris, l'absence d'évaluation de toxicités systémiques pouvant faire suite à une exposition oculaire et la possibilité de faux positifs/faux négatifs. Un tableau comparatif des tests d'irritation oculaire évalués par l'OCDE est exposé en annexe 5-1. Une revue des différentes méthodes alternatives pour tester la toxicité des médicaments sur la surface oculaire peut être consultée dans des revues récentes [81]. Également, actuellement aucun test n'est à lui seul capable de distinguer toutes les classes de GHS, ne pouvant évaluer la réversibilité des effets. Beaucoup de modèles sont encore au stade de recherche fondamentale, mais certains sont déjà présentés comme des modèles prometteurs à optimiser [82].

DÉMARCHES ÉMANANT DE L'OCDE

Choisir la combinaison des essais reste compliqué pour couvrir tous les mécanismes de toxicité possibles et pertinents pour un produit donné. Même si l'irritation oculaire reste l'un des effets indésirables les plus fréquents des produits arrivant à la surface de l'œil, n'évaluer que cet aspect reste très restrictif et peut conduire à des dommages graves, handicapants à long terme, découverts après la mise sur le marché. En continuité avec la démarche actuelle en toxicologie qui est de promouvoir des arbres décisionnels, appelés IATA pour *integrated approaches to testing and assessment*, la toxicité oculaire après exposition locale à un toxique pourrait bénéficier de ces approches et concerner différentes entités physiopathologiques : sécheresse oculaire, glaucome, cataracte, neuropathies, rétinopathies.

Un toxique peut agir via de multiples cascades de signalisation et plusieurs toxiques peuvent déclencher les mêmes voies ou aboutir au même effet clinique. Malgré les limites de l'extrapolation de l'animal à l'homme, cette complexité peut être récapitulée lors de tests in vivo chez l'animal, organisme intégré, entier. Dans le cadre des modèles alternatifs, il est complexe de modéliser l'intégralité des cascades et effets indésirables au sein d'un seul test. Ainsi, afin de caractériser au mieux l'ensemble des mécanismes pouvant être mis en jeu, le principe d'AOP, ou *adverse outcome pathways*, est actuellement en plein essor, venant en support des IATA [83]. Ainsi, partant d'un événement initial/déclencheur, les AOP simplifient les processus biologiques en une cascade d'événements clés moléculaires et cellulaires qui aboutissent à l'effet néfaste au niveau de l'organe puis de l'individu.

Les AOP ont été conçus comme des structures conceptuelles, souhaitant faire le lien entre le développement d'un produit et sa soumission aux agences réglementaires. Ils participent à promouvoir les alternatives à l'expérimentation animale, puisqu'ils essaient de révéler un ensemble d'événements clés, indispensables pour aboutir à l'AOP, et testables via une combinaison de modèles in silico et in vitro (fig. 5-1).

APPLICATION À LA SÉCHERESSE OCULAIRE INDUITE PAR UN TOXIQUE

Pour l'évaluation réglementaire de la toxicité d'un composé sur la surface oculaire, l'introduction de la notion de sécheresse oculaire induite par un toxique, ou *toxicity-induced dry eye* (TIDE) en anglais, comme un critère d'effet indésirable est fondamentale pour distinguer une toxicité en amont de l'irritation oculaire, et en amont de la survenue de symptômes et de signes chez le patient. Partant de l'exemple des ammoniums quaternaires comme le chlorure de benzalkonium (BAC), fréquemment retrouvé dans les collyres en tant que conservateur et de toxicité connue, une cascade d'effets indésirables (AOP) du TIDE a été définie. Cette cascade est composée de différents événements clés ou *key events* (KE) : modification de la composition du film lacrymal et de son osmolarité, altération des épithéliums conjonctival et cornéen (perte de fonction des jonctions serrées – ZO, claudines, etc.) avec la production d'enzymes protéolytiques (MMP), de cytokines pro-inflammatoires, atteintes de l'innervation de la surface oculaire (comme l'activation de TRPM8, récepteur au froid impliqué dans le réflexe lacrymal) [84–87]. Ces événements constituent la cascade d'événements indésirables du TIDE (fig. 5-2).

Partant ensuite de cet AOP, une IATA envisageable a été décrite si des modèles de conjonctive associée à des glandes lacrymales, de cornée et d'innervation de la surface oculaire

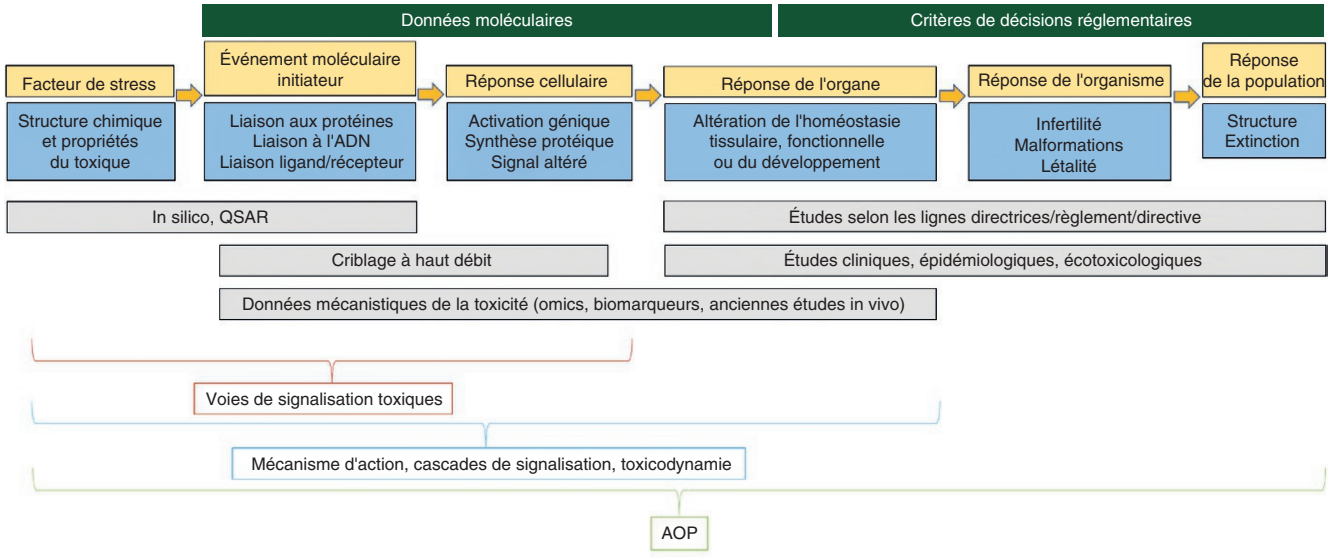


Fig. 5-1 ***Structure séquentielle d'un AOP* (adverse outcome pathways)*, faisant le lien entre un événement moléculaire initiateur et un effet néfaste clinique chez l'homme.***
D'après [83].

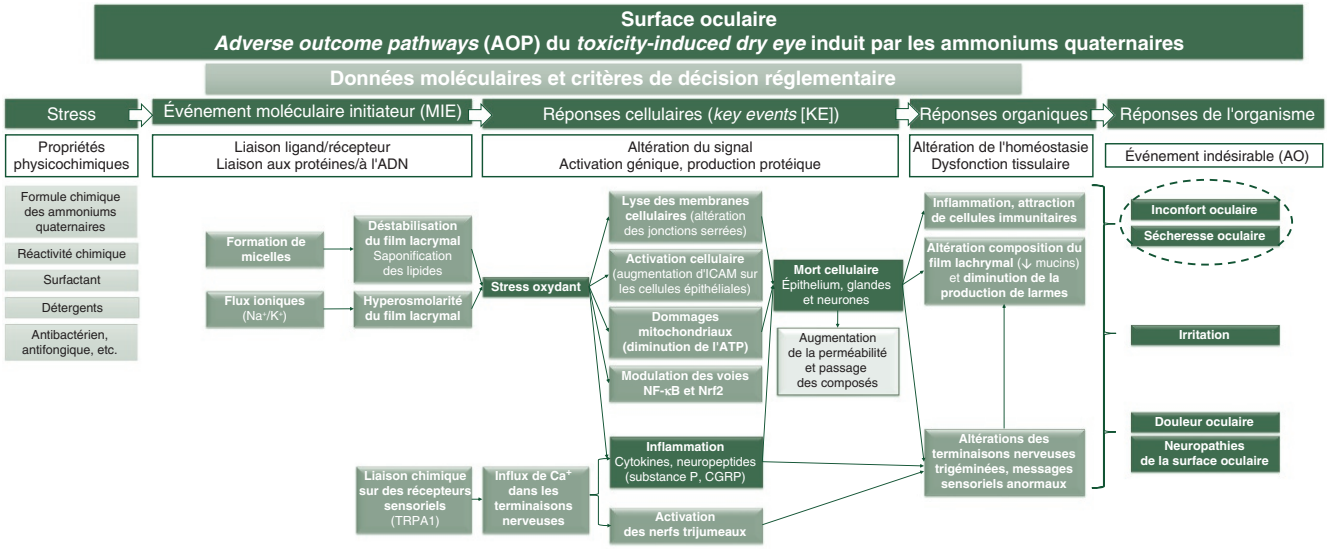


Fig. 5-2 ***Proposition de cascade d'effets indésirables (AOP) pour le* toxicity-induced dry eye *(TIDE), fondé sur l'exemple des composés ammoniums quaternaires.***
À chaque étape de l'AOP sont présentés des événements indésirables génériques avec des exemples de cibles pouvant être étudiés entre parenthèses.

étaient caractérisés respectivement en termes de composition/osmolarité du film lacrymal et de phénotype (protéines des jonctions serrées, enzymes protéolytiques, marqueurs neuronaux). Sur ces modèles, des analyses sont envisageables par des méthodes classiques standardisées (dosages multiplex) ou moins répandues dans le domaine de la recherche (*TearLab Osmolarity System*® – dispositif capable de mesurer l'osmolarité sur 1 µl d'échantillon de larmes humaines [88, 89]). Ces modèles devront cependant être préalablement validés par des études de reproductibilité avec l'évaluation de nombreux composés (contrôles positifs comme le BAC et négatifs comme du PBS).

Cette IATA, présentée à la figure 5-3, comprendrait, comme toutes les autres, des étapes préliminaires fondées sur une revue de la littérature (dont les AOP pour établir les mécanismes d'action quand ces derniers auront pris plus d'ampleur) et d'acquisition de données physicochimiques – les connaissances sur des familles de molécules avec la même structure et/ou appartenant à la même famille pharmacologique pouvant orienter l'industriel (coût des tests/probabilité de toxicité). Par exemple, toutes les structures comportant des ammoniums quaternaires comme le BAC doivent être des signaux d'alarme pour l'anticipation d'un syndrome sec. Les études in silico vont aussi devenir de plus en plus importantes pour évaluer le passage des barrières de l'œil et le temps de résidence du composé au niveau de la surface oculaire avant toute expérimentation. Ces modèles devront être mis en place en fonction des données de la littérature, mais pourraient bénéficier de nouvelles données grâce aux modèles en microfluidique prenant en compte le flux lacrymal notamment [90, 91].

Enfin, des approches récentes pourraient venir compléter l'IATA, les approches omiques, comme la lipidomique, c'est-à-dire l'analyse du profil lipidique des différentes structures de la surface oculaire par spectrométrie de masse. En effet, participant à la fonction barrière des épithéliums conjonctival et cornéen, les lipides font également partie des métabolites primaires, impliqués dans les voies métaboliques indispensables à la survie cellulaire. Ainsi, des modifications de leur profil (KE) ont été constatées dans plusieurs pathologies de la surface oculaire [92, 93], dont la sécheresse oculaire. Dans cette maladie, deux catégories de lipides peuvent être analysées : ceux entrant dans la composition du film lacrymal (modification de composition évaluée après exposition toxique dans un modèle de co-culture de conjonctive et glandes) ; et ceux entrant dans la composition des membranes des cellules épithéliales (analyse de la composition lipidique de culture cellulaires cornéennes et/ou conjonctivales). Certains céramides, notamment, ont été rapportés comme augmentés dans un modèle cornéen in vitro de sécheresse oculaire [94]. Les céramides font actuellement l'objet de recherches poussées, ayant des propriétés pro-inflammatoires (activation de MAPK et synthèse d'IL-1β) et pro-apoptotiques (activation des caspases).

Conclusion

La recherche préclinique et non clinique sont indispensables au développement puis à la surveillance des médicaments après mise sur le marché. La figure 5-4 résume les grandes étapes de la recherche préclinique qu'il convient de franchir avant d'envisager des essais chez l'homme.

De nombreuses méthodes et divers modèles peuvent être utilisés. Dans le cadre de recherches académiques, de multiples approches complémentaires sont développées pour apporter la démonstration la plus complète que la molécule testée ou la cible thérapeutique découverte présente un intérêt. Les mécanismes d'action sont le plus souvent explorés. Quand les molécules parviennent à un stade plus avancé de développement, les expériences sont plus réglementées et le plan de développement, en particulier le plan toxicologique, peut être discuté en amont avec les agences réglementaires pour parvenir plus rapidement à une autorisation d'essai chez l'homme. Quand les thérapies sont très innovantes, il faut construire avec les agences les recommandations de développement du médicament. Avant de passer à des essais cliniques, des étapes de production du médicament en condition réglementée, des études de stabilité et de conditionnement et enfin la production d'un lot clinique doivent être réalisées. Les études de toxicité doivent être réalisées dans des conditions réglementées et répondre à des exigences

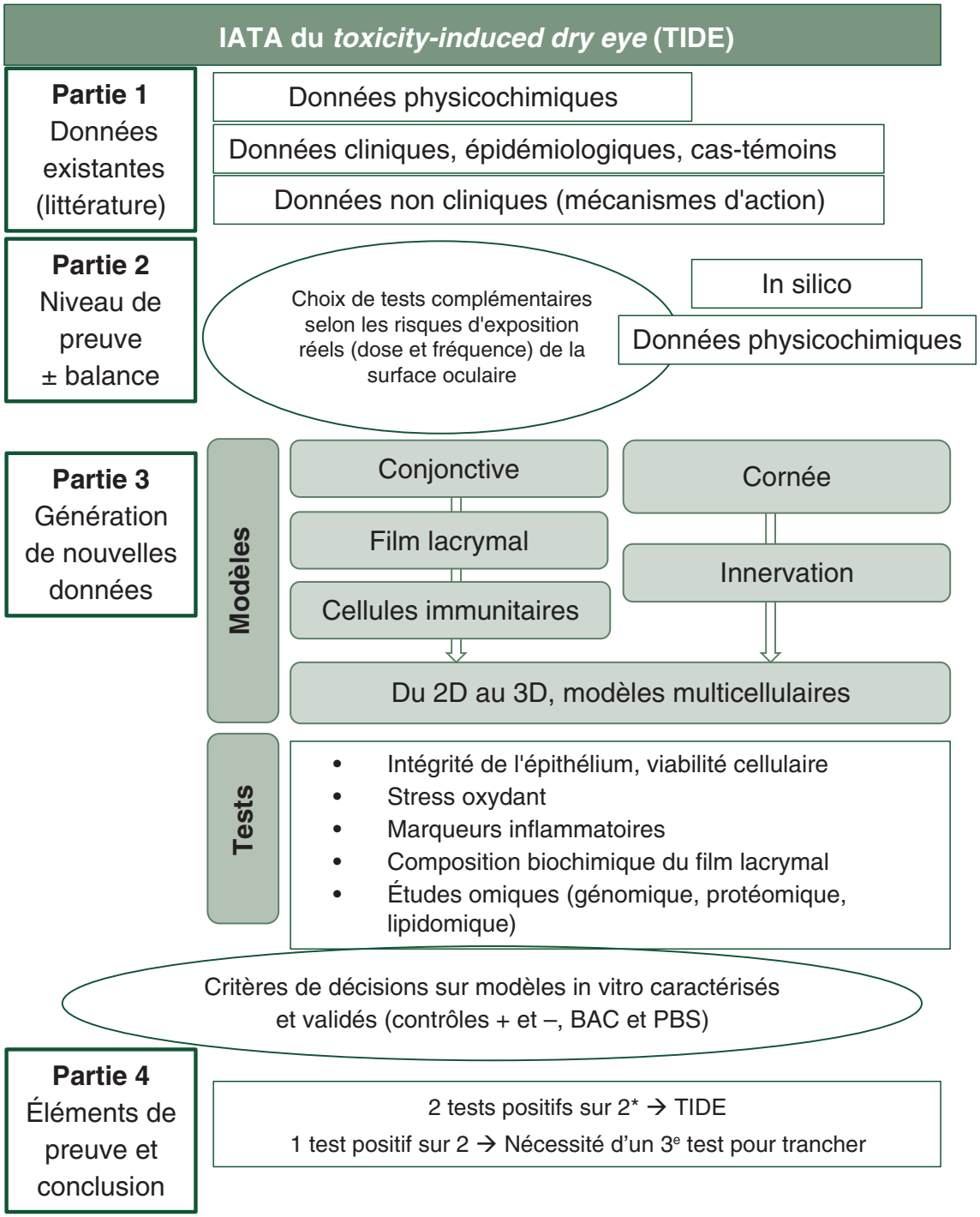


Fig. 5-3 ***Stratégie intégrée de tests (IATA ou* integrated approaches to testing and assessment*) proposé pour anticiper le* toxicity-induced dry eye *(TIDE) via le recours à des modèles alternatifs.***
La partie 3 est construite sur un état de l'art qui se devra d'être validé réglementairement. Du fait de la complexité de la pathologie, les tests choisis doivent être conduit sur au moins deux systèmes différents (par exemple cornée et film lacrymal) et doivent évaluer au moins trois caractéristiques différentes (par exemple cytotoxicité et composition du film lacrymal). BAC : chlorure de benzalkonium.

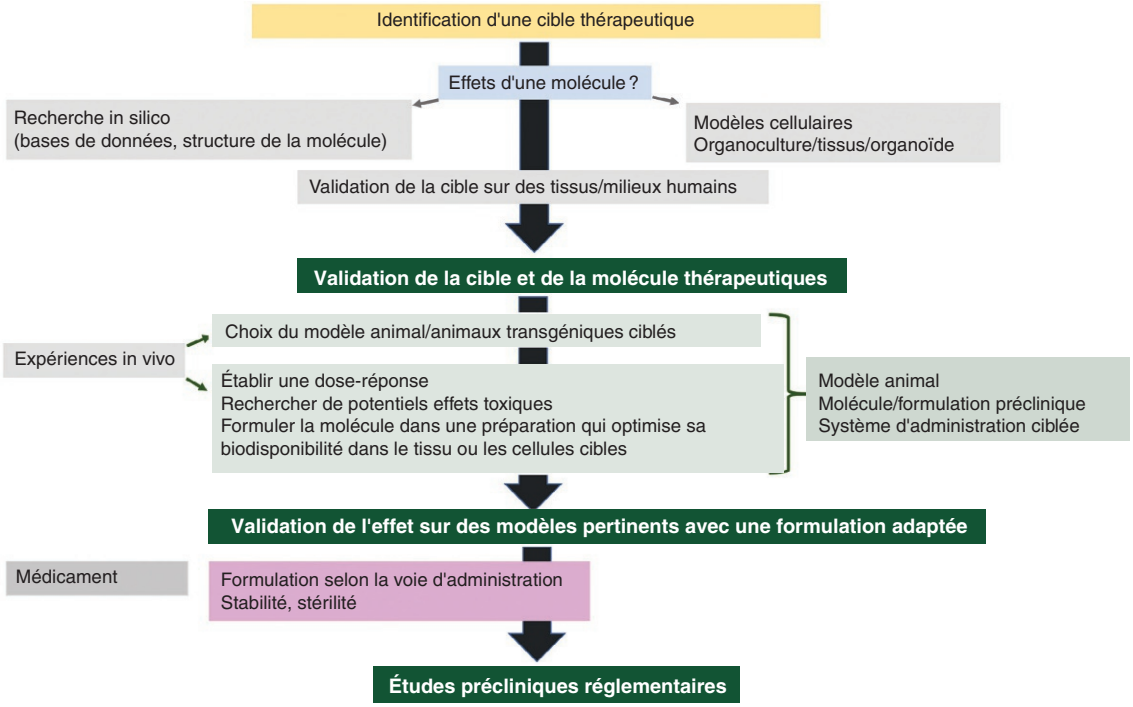


Fig. 5-4 ***Les grandes étapes du développement préclinique.***

spécifiques avant que des essais cliniques ne soient autorisés. Ce n'est qu'au travers de collaborations entre la recherche fondamentale, la recherche préclinique et le développement que peuvent émerger de nouveaux médicaments.

Bibliographie

Les références peuvent être consultées en ligne à l'adresse suivante : http://www.em-consulte.com/e-complement/477020.

Annexe 5-1. Tableau comparatif des tests d'irritation oculaire évalués par l'OCDE

Tests d'irritation oculaire	Test de Draise	RhCE	BCOP	ICE	Diffusion de fluorescéine	STE	*Vitrigel EIT*	Ocular Irritection®	IRE	HET-CAM/ CAMVA	CM	NRR	NFS
Ligne directrice (LD) OCDE	OCDE LD 405 (2021)	OCDE LD 492 (2019)	OCDE LD 437 (2020)	OCDE LD 438 (2018)	OCDE LD 460 (2017)	OCDE LD 491 (2020)	OCDE LD 494 (2021)	OCDE LD 496 (2019)	Non validé	Non validé	Version temporaire publiée en 2012 (développement arrêté en 2016)	Non validé	Non validé
Modèle	In vivo, lapin albinos	In vitro, épithélium humain reconstruit 3D	Ex vivo, cornée isolée de bovin	Ex vivo, œil énucléé de poulet	In vitro, lignée de cellules tubulaires rénales MDCK CB997, monocouche, membrane semi-perméable	In vitro, fibroblastes cornéens de lapin, monocouche (ex. lignée CCL60)	In vitro, épithélium humain reconstruit dans une matrice Vitrigel	In vitro, système acelullaire, matrice macro-moléculaire (protéines, lipides, carbohydrates, etc.)	Ex vivo, œil énucléé de lapin	Membrane chorio-allantoïque d'œuf d'embryon de poulet	In vitro, fibroblastes de souris monocouche de la lignée cellulaire L929 cultivée sur un implant polycarbonate	In vitro, fibroblastes 3T3-L1 ou kératinocytes humain NHEK, monocouche (protcoles FRAME/ Clonetic)	Globules rouges isolés
Stratégie recommandée	En dernier recours (interdit pour les cosmétiques)	*« Bottom-up »*	*« Bottom-up », « top-down »*	*« Bottom-up », « top-down »*	*« Top-down »*	*« Bottom-up », « top-down »*	*« Bottom-up »*	*« Bottom-up », « top-down »*	Non recommandé	Non recommandé	(Si validé : *« Bottom-up », « top-down »*)	Non recommandé	Non recommandé
Champ d'application	Liquides, solides, aérosols	Liquides, semi-solides, solides, cires	Liquides, semi-solides, crèmes, cires (dont tensioactifs)	Substances et mélanges	Substances et mélanges hydrosolubles	Tout type de produits (sauf substances volatiles, non tensioactifs)	Produits chimiques avec un pH > 5, dont composés volatiles ou colorés (sauf solides)	Solides et liquides avec $4 \leq pH \leq 9$	Substances et mélanges	Substances et mélanges	Composés hydrosolubles (dont mélanges, solides/ substances visqueuses/ suspensions uniformes)	Composés hydrosolubles	Substances et mélanges
Catégories du GSH	1, 2A, 2B, non classé	Non classé (en cours de validation pour 1, 2A et 2B avec le test EpiOcular®)	1, non classé	1, non classé	1	1, non classé	non classé	1, non classé	Accepté dans l'Union européenne pour catégorie 1	HET-CAM accepté dans l'Union européenne pour catégorie 1	1, non classé	non classé	1, non classé
Temps d'exposition au composé testé	21 jours	Variable selon le type de RhCE	10 min	10 s	1 min	5 min	3 min	24 h	10 s	30 s, 2, 5 min (HET-CAM)/30 min (CAMVA)	810 s	1 ou 5 min (protcoles FRAME/ Clonetic)	10 min à 1 h à température ambiante

(Suite)

Annexe 5-1. Suite.

Tests d'irritation oculaire	Test de Draise	RhCE	BCOP	ICE	Diffusion de fluorescéine	STE	*Vitrigel EIT*	Ocular Irritection®	IRE	HET-CAM/ CAMVA	CM	NRR	NFS
Critères de décision	Conjonctive (chémosis, rougeur, larmoiement), cornée (opacification), iris (gonflement, réactivité à la lumière)	Capacité métabolique mitochondriale	Opacité cornéenne, rétention de fluorescéine	Opacité cornéenne, rétention de fluorescéine, altération morphologique (évalué après 30 min, 1, 2, 3, et 4 h de retrait du composé)	Diffusion de la fluorescéine (spectrophotométrie à 530 nm)	Capacité métabolique mitochondriale	Résistance électrique transépithéliale (TEER) (mesurée toutes les 10 s pendant 3 min)	Variations de turbidité (spectrophotométrie à 405 nm)	Opacité cornéenne, œdème; pénétration de la fluorescéine; changements épithéliaux (évalué après 30 min, 1, 2, 3 et 4 h de retrait du composé)	Hémorragie, lyse des vaisseaux, temps d'apparition de la coagulation des protéines	Étude dose-réponse, évaluation des changements de pH dans le temps	Étude dose-réponse de la libération de rouge neutre préchargé 3 h avant l'exposition (spectrophotométrie à 546-550 nm)	Fuite d'hémoglobine (photométrie à 540 nm) Dénaturation de l'oxyhémoglobine (spectrophotométrie à 575 nm)
Seuil ou score	Irritation oculaire maximale	MTT ou WST-8 seuil variable selon le type de RhCE	Score d'irritation in vitro (IVIS)	Addition des scores pour chaque critère d'évaluation gradué de I à IV	Diffusion de la fluorescéine de 20 % ($FL_{20\%}$)	MTT (> 70 %)	Score qui combine décalage temporel, intensité et niveau de plateau	Score maximal qualifié (MQS)	Addition des scores pour chaque critère d'évaluation	Score d'irritation (IS)	Diminution du taux métabolique de 50 % (MRD_{50})	Relarguage de rouge neutre de 50 % (NRR_{50})	Ratio de la concentration induisant une hémolyse des globules rouges de 50 % sur l'indice de dénaturation (H_{50}/DI)
Précision*	Référence	EpiOcular™, 80 % (96/112) SkinEthic™ HCE, 84 % (168/200)	79 % (150/191)	83 % (142/172)	77 % (117/151)	83 % (120/140)	78 % (73/93)	74 % (65/88)	78 % (110/141)	69 % (41/59)	Données non publiées	Variable selon le protocole	96,7% (Alves et al., 2008)
Spécificité*	Référence	EpiOcular™, 37 % (21/55) SkinEthic™ HCE, 28 % (29/103)	25 % (32/126)	7 % (9/127)	7 % (7/103)	1 % (1/86)	70 % (23/33)	81 % (55/68)	6 % (4/62)	64 % (18/28)	2 % (1/48)	Variable selon le protocole	100 % (Alves et al., 2008)
Sensibilité**	Référence	EpiOcular™, 4 % (3/57) SkinEthic™ HCE, 5 % (5/97)	14 % (9/65)	47 % (21/45)	56 % (27/48)	51 % (20/39)	83 % (50/60)	50 % (10/20)	34 % (27/79)	0 % (0/31)	20,5 % (7/34)	Variable selon le protocole	91,6 % (Alves et al., 2008)

Annexe 5-1. Suite.

Tests d'irritation oculaire	Test de Draise	RhCE	BCOP	ICE	Diffusion de fluorescéine	STE	*Vitrigel EIT*	Ocular Irritection®	IRE	HET-CAM/ CAMVA	CM	NRR	NFS
Inconvénients	– Problème éthique (règle des 3R) – Interdit pour les cosmétiques – Variabilité inter-/ intralaboratoire – Surestimation des toxicités survenant chez l'homme	– Pas d'évaluation de la toxicité de la paupière, de l'iris et d'autres structures oculaires – Pas d'évaluation des gaz et des aérosols	– Pas d'évaluation de la toxicité de la paupière, de l'iris et d'autres structures oculaires – Pas d'évaluation des gaz et des aérosols – Surestimation pour les alcools, les cétones	– Pas d'évaluation de la toxicité de la paupière, de l'iris et d'autres structures oculaires – Pas d'évaluation des gaz et des aérosols	– Pas d'évaluation de la toxicité de la paupière, de l'iris et d'autres structures oculaires – Pas d'évaluation des gaz et des aérosols	– Pas d'évaluation de la toxicité de la paupière, de l'iris et d'autres structures oculaires – Pas d'évaluation des gaz et des aérosols	– Pas d'évaluation de la toxicité de la paupière, de l'iris et d'autres structures oculaires – Pas d'évaluation des gaz et des aérosols	– Pas d'évaluation de la cytotoxicité – Champ d'application réduit	– Pas de protocole standardisé – Pas de données suffisantes sur les critères de décision et sur la reproductibilité interlaboratoires	– Pas de protocole standardisé – L'œuf embryonné peut être considéré comme une expérimentation animale selon les pays	– Pas d'évaluation des gaz et des aérosols	– Pas de données suffisantes sur la reproductibilité interlaboratoires – Champ d'application réduit (données supplémentaires nécessaires)	– Pas de données suffisantes sur les champs d'application réduits

* Valeurs données dans les LD de l'OCDE pour identifier les substances de catégorie 1 ou non classées (selon l'applicabilité du test) par rapport au test d'irritation oculaire de Draize.

Bibliographie

[1] Brodniewicz T, Grynkiewicz G. Preclinical drug development. Acta Pol Pharm 2010;67:578–85.
[2] Diaz L, Zambrano E, Flores MA, et al. Ethical considerations in animal research : the principle of 3R's. Rev Invest Clin 2020;73(5).
[3] Brown JB, Bajorath J. Computational chemical biology on the rise. Future Med Chem 2019;11:1–3.
[4] Bray D. Limits of computational biology. In Silico Biol 2015;12:1–7.
[5] Hou XW, Wang Y, Pan CW. Metabolomics in diabetic retinopathy : a systematic review. Invest Ophthalmol Vis Sci 2021;62:4.
[6] Xiao H, Xin W, Sun LM, et al. Comprehensive proteomic profiling of aqueous humor proteins in proliferative diabetic retinopathy. Transl Vis Sci Technol 2021;10:3.
[7] Wang Y, Hou XW, Liang G, Pan CW. Metabolomics in glaucoma : a systematic review. Invest Ophthalmol Vis Sci 2021;62:9.
[8] Coronado BNL, da Cunha FBS, de Toledo Nobrega O, Martins AMA. The impact of mass spectrometry application to screen new proteomics biomarkers in Ophthalmology. Int Ophthalmol 2021;41:2619–33.
[9] Pak J, Chen ZJ, Sun K, et al. Computational modeling of drug transport across the in vitro cornea. Comput Biol Med 2018;92:139–46.
[10] Verma RP, Matthews EJ. An in silico expert system for the identification of eye irritants. SAR QSAR Environ Res 2015;26:383–95.
[11] Castelli M, Serapian SA, Marchetti F, et al. New perspectives in cancer drug development : computational advances with an eye to design. RSC Med Chem 2021;12:1491–502.
[12] Shaker B, Ahmad S, Lee J, et al. In silico methods and tools for drug discovery. Comput Biol Med 2021;137, 104851.
[13] Hamilton RD, Foss AJ, Leach L. Establishment of a human in vitro model of the outer blood-retinal barrier. J Anat 2007;211:707–16.
[14] Dardik R, Livnat T, Nisgav Y, Weinberger D. Enhancement of angiogenic potential of endothelial cells by contact with retinal pigment epithelial cells in a model simulating pathological conditions. Invest Ophthalmol Vis Sci 2010;51:6188–95.
[15] Fang Y, Eglen RM. Three-dimensional cell cultures in drug discovery and development. SLAS Discov Adv Life Sci R D 2017;22:456–72.
[16] Edmondson R, Broglie JJ, Adcock AF, Yang L. Three-dimensional cell culture systems and their applications in drug discovery and cell-based biosensors. Assay Drug Dev Technol 2014;12:207–18.
[17] Haycock JW. 3D cell culture : a review of current approaches and techniques. Methods Mol Biol Clifton NJ 2011;695:1–15.
[18] Wu S, Lu Q, Wang N, et al. Cyclic stretch induced-retinal pigment epithelial cell apoptosis and cytokine changes. BMC Ophthalmol 2017;17:208.
[19] Maqsood MI, Matin MM, Bahrami AR, Ghasroldasht MM. Immortality of cell lines : challenges and advantages of establishment. Cell Biol Int 2013;37:1038–45.
[20] Harvey JP, Sladen PE, Yu-Wai-Man P, Cheetham ME. Induced pluripotent stem cells for inherited optic neuropathies-disease modeling and therapeutic development. J Neuro-Ophthalmol 2022;42(1):35–44.
[21] Lyu D, Zhang L, Qin Z, et al. Modeling congenital cataract in vitro using patient-specific induced pluripotent stem cells. NPJ Regen Med 2021;6:60.
[22] Ahmed I, Johnston RJ, Singh MS. Pluripotent stem cell therapy for retinal diseases. Ann Transl Med 2021;9:1279.
[23] Andreazzoli M, Barravecchia I, De Cesari C, et al. Inducible pluripotent stem cells to model and treat inherited degenerative diseases of the outer retina : 3D-organoids limitations and bioengineering solutions. Cells 2021;10:2489.
[24] Hurst J, Fietz A, Tsai T, et al. Organ cultures for retinal diseases. Front Neurosci 2020;14, 583392.
[25] Li X, Zhang L, Tang F, Wei X. Retinal organoids : cultivation, differentiation, and transplantation. Front Cell Neurosci 2021;15, 638439.
[26] Schnichels S, Paquet-Durand F, Löscher M, et al. Retina in a dish : Cell cultures, retinal explants and animal models for common diseases of the retina. Prog Retin Eye Res 2021;81, 100880.
[27] Bell CM, Zack DJ, Berlinicke CA. Human organoids for the study of retinal development and disease. Annu Rev Vis Sci 2020;6:91–114.
[28] O'Hara-Wright M, Gonzalez-Cordero A. Retinal organoids : a window into human retinal development. Dev Camb Engl 2020;147:dev189746.
[29] Manafi N, Shokri F, Achberger K, et al. Organoids and organ chips in ophthalmology. Ocul Surf 2021;19:1–15.
[30] Cowan CS, Renner M, De Gennaro M, et al. Cell types of the human retina and its organoids at single-cell resolution. Cell 2020;182:1623–1640.e34.
[31] Kruczek K, Qu Z, Gentry J, et al. Gene therapy of dominant CRX-Leber congenital amaurosis using patient stem cell-derived retinal organoids. Stem Cell Rep 2021;16:252–63.
[32] Lane A, Jovanovic K, Shortall C, et al. Modeling and rescue of RP2 retinitis pigmentosa using iPSC-derived retinal organoids. Stem Cell Rep 2020;15:67–79.
[33] Alfonsetti M, Castelli V, d'Angelo M, et al. Looking for in vitro models for retinal diseases. Int J Mol Sci 2021;22:10334.
[34] Foster JW, Wahlin K, Adams SM, et al. Cornea organoids from human induced pluripotent stem cells. Sci Rep 2017;7:41286.
[35] Murphy P, Kabir MH, Srivastava T, et al. Light-focusing human micro-lenses generated from pluripotent stem cells model lens development and drug-induced cataract in vitro. Dev Camb Engl 2018;145:dev155838.
[36] Cicek MS, Olson JE. Mini-review of laboratory operations in biobanking : building biobanking resources for translational research. Front Public Health 2020;8:362.
[37] Malecaze F, Clamens S, Simorre-Pinatel V, et al. Detection of vascular endothelial growth factor messenger RNA and vascular endothelial growth factor-like activity in proliferative diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960;1994(112):1476–82.
[38] Merchant ML, Klein JB. Proteomics and diabetic retinopathy. Clin Lab Med 2009;29:139–49.
[39] Monteiro JP, Santos FM, Rocha AS, et al. Vitreous humor in the pathologic scope : insights from proteomic approaches. Proteomics Clin Appl 2015;9:187–202.
[40] Hansen MS, Rasmussen M, Grauslund J, et al. Proteomic analysis of vitreous humour of eyes with diabetic macular oedema : a systematic review. Acta Ophthalmol (Copenh) 2022;100(5):e1043–51.
[41] Tomita Y, Cagnone G, Fu Z, et al. Vitreous metabolomics profiling of proliferative diabetic retinopathy. Diabetologia 2021;64:70–82.
[42] Laíns I, Gantner M, Murinello S, et al. Metabolomics in the study of retinal health and disease. Prog Retin Eye Res 2019;69:57–79.
[43] Schwartzman ML, Iserovich P, Gotlinger K, et al. Profile of lipid and protein autacoids in diabetic vitreous correlates with the progression of diabetic retinopathy. Diabetes 2010;59:1780–8.
[44] Zhao T, Wang Y, Guo X, et al. Altered oxylipin levels in human vitreous indicate imbalance in pro-/anti-inflammatory homeostasis in proliferative diabetic retinopathy. Exp Eye Res 2022;214, 108799.
[45] Daruich A, Le Rouzic Q, Jonet L, et al. Iron is neurotoxic in retinal detachment and transferrin confers neuroprotection. Sci Adv 2019;5:eaau9940.
[46] Zhao M, Gelize E, Levy R, et al. Mineralocorticoid receptor pathway and its antagonism in a model of diabetic retinopathy. Diabetes 2021;db210099.
[47] Edington M, Connolly J, Chong NV. Pharmacokinetics of intravitreal anti-VEGF drugs in vitrectomized versus non-vitrectomized eyes. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2017;13:1217–24.
[48] Zhou L, Beuerman RW. Tear analysis in ocular surface diseases. Prog Retin Eye Res 2012;31:527–50.
[49] Ting DSW, Tan KA, Phua V, et al. Biomarkers of diabetic retinopathy. Curr Diab Rep 2016;16:125.
[50] Daruich A, Sauvain JJ, Matet A, et al. Levels of the oxidative stress biomarker malondialdehyde in tears of patients with central serous chorioretinopathy relate to disease activity. Mol Vis 2020;26:722–30.
[51] Franco NH, Sandøe P, Olsson IAS. Researchers' attitudes to the 3Rs-An upturned hierarchy ? PloS One 2018;13, e0200895.
[52] ICH Harmonised Tripartite Guideline. Duration of chronic toxicity testing in animals (rodent and non rodent toxicity testings) S4; 1998.

[53] Shafiee A, Bucolo C, Budzynski E, et al. In vivo ocular efficacy profile of mapracorat, a novel selective glucocorticoid receptor agonist, in rabbit models of ocular disease. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011;52:1422–30.
[54] Xiong C, Chen D, Liu J, et al. A rabbit dry eye model induced by topical medication of a preservative benzalkonium chloride. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008;49:1850–6.
[55] Liang H, Baudouin C, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Conjunctival and corneal reactions in rabbits following short- and repeated exposure to preservative-free tafluprost, commercially available latanoprost and 0.02 % benzalkonium chloride. Br J Ophthalmol 2008;92:1275–82.
[56] Beyazyıldız E, Acar U, Beyazyıldız Ö, et al. Comparison of prednisolone acetate and loteprednol etabonate for the treatment of benzalkonium chloride-induced dry eye syndrome in rats. J Ocul Pharmacol Ther 2014;30:36–312.
[57] Launay PS, Reboussin E, Liang H, et al. Ocular inflammation induces trigeminal pain, peripheral and central neuroinflammatory mechanisms. Neurobiol Dis 2016;88:16–28.
[58] Cavaliere RM, Ghirardi F, Tirindelli R. Lacrimal gland removal impairs sexual behavior in mice. Front Neuroanat 2014;8.
[59] Rahman M, Okamoto K, Thompson R, et al. Sensitization of trigeminal brainstem pathways in a model for tear deficient dry eye. Pain 2015;156:942–50.
[60] Honkanen R, Huang W, Huang L, et al. A new rabbit model of chronic dry eye disease induced by complete surgical dacryoadenectomy. Curr Eye Res 2019;44:863–72.
[61] Fakih D, Zhao Z, Nicolle P, et al. Chronic dry eye induced corneal hypersensitivity, neuroinflammatory responses, and synaptic plasticity in the mouse trigeminal brainstem. J Neuroinflammation 2019;16:268.
[62] Toshida H, Nguyen DH, Beuerman RW, Murakami A. Neurologic evaluation of acute lacrimomimetic effect of cyclosporine in an experimental rabbit dry eye model. Invest Ophthalmol Vis Sci 2009;50:2736–41.
[63] Gilbard JP, Rossi SR. Tear film and ocular surface changes in a rabbit model of neurotrophic keratitis. Ophthalmology 1990;97:308–12.
[64] Zheng Q, Ren Y, Reinach PS, et al. Reactive oxygen species activated NLRP3 inflammasomes prime environment-induced murine dry eye. Exp Eye Res 2014;125:1–8.
[65] Hua X, Su Z, Deng R, et al. Effects of l-carnitine, erythritol and betaine on pro-inflammatory markers in primary human corneal epithelial cells exposed to hyperosmotic stress. Curr Eye Res 2015;40:657–67.
[66] Vijmasi T, Chen FYT, Balasubbu S, et al. Topical administration of lacritin is a novel therapy for aqueous-deficient dry eye disease. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014;55:5401–9.
[67] Malek G, Busik J, Grant MB, Choudhary M. Models of retinal diseases and their applicability in drug discovery. Expert Opin Drug Discov 2018;13:359–77.
[68] Rezzola S, Belleri M, Gariano G, et al. In vitro and ex vivo retina angiogenesis assays. Angiogenesis 2014;17:429–42.
[69] Penha FM, Rodrigues EB, Maia M, et al. Retinal and ocular toxicity in ocular application of drugs and chemicals- -part I : animal models and toxicity assays. Ophthalmic Res 2010;44:82–104.
[70] Luechtefeld T, Maertens A, Russo DP, et al. Analysis of draize eye irritation testing and its prediction by mining publicly available 2008-2014 REACH data. Altex 2016;33:123–34.
[71] OECD. Test n° 437 : bovine corneal opacity and permeability test method for identifying i) Chemicals inducing serious eye damage and ii) Chemicals not requiring classification for eye irritation or serious eye damage. Paris: OECD Publishing; 2017.
[72] OECD. Test n° 438 : isolated chicken eye test method for identifying i) Chemicals inducing serious eye damage and ii) Chemicals not requiring classification for eye irritation or serious eye damage. Paris: OECD Publishing; 2018.
[73] OECD. Test n° 494 : vitrigel-eye irritancy test method for identifying chemicals not requiring classification and labelling for eye irritation or serious eye damage. Paris: OECD Publishing ; 2019.
[74] OECD. Test N° 405 : acute eye irritation/corrosion. Paris: OECD Publishing ; 2017.
[75] OECD. Test N° 405 : acute eye irritation/corrosion. Paris: OECD Publishing ; 2020.
[76] OECD. Test N° 492 : reconstructed human cornea-like epithelium (RhCE) test method for identifying chemicals not requiring classification and labelling for eye irritation or serious eye damage. Paris: OECD Publishing ; 2019.
[77] OECD. Test N° 437 : bovine corneal opacity and permeability test method for identifying i) Chemicals inducing serious eye damage and ii) Chemicals not requiring classification for eye irritation or serious eye damage. Paris: OECD Publishing ; 2020.
[78] OECD. Test N° 460 : fluorescein leakage test method for identifying ocular corrosives and severe irritants. Paris: OECD Publishing ; 2017.
[79] OECD. Test N° 491 : short time exposure in vitro test method for identifying i) Chemicals inducing serious eye damage and ii) Chemicals not requiring classification for eye irritation or serious eye damage. Paris: OECD Publishing ; 2018.
[80] ICCVAM. Test method evaluation report : current validation status of in vitro test methods proposed for identifying eye injury hazard potential of chemicals and products (volume 2) interagency coordinating committee on the validation of alternative methods National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods ; 2010.
[81] Bonneau N, Baudouin C, Réaux-Le Goazigo A, Brignole-Baudouin F. An overview of current alternative models in the context of ocular surface toxicity. J Appl Toxicol 2022 ;42(5):718–37.
[82] OECD. Guidance document N° 263 : guidance document on an integrated approach on testing and assessment (IATA) for serious eye damage and eye irritation. Paris: OECD Publishing ; 2019.
[83] OECD Webinar. Testing and assessment methodologies : adverse outcome pathway (AOP) framework ; 2019.
[84] OECD. Revised guidance document on developing and assessing adverse outcome pathways ; 2017.
[85] Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II definition and classification report. Ocul Surf 2017 ;15:276–83.
[86] Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. Ocul Surf 2017 ;15:438–510.
[87] Alcalde I, Íñigo-Portugués A, González-González O, et al. Morphological and functional changes in TRPM8-expressing corneal cold thermoreceptor neurons during aging and their impact on tearing in mice. J Comp Neurol 2018 ;526:1859–74.
[88] Baudouin C, Labbé A, Creuzot-Garcher C. Le film lacrymal ; 2014.
[89] TearLab. TearLab® osmolarity system an essential diagnostic for dry eye disease ; 2020.
[90] Abdalkader R, Kamei KI. Multi-corneal barriers-on-a-chip to recapitulate eye blinking shear stress forces. Lab Chip 2020.
[91] Bennet D, Estlack Z, Reid T, Kim J. A microengineered human corneal epithelium-on-a-chip for eye drops mass transport evaluation. Lab Chip 2018 ;18:1539–51.
[92] Grambergs R, Mondal K. Inflammatory ocular diseases and sphingolipid signaling. Cham: Stiban J. Springer ; 2019.
[93] Edwards G, Arcuri J, Wang H, et al. Endogenous ocular lipids as potential modulators of intraocular pressure. J Cell Mol Med 2020 ;24(7).
[94] Magny R, Auzeil N, Olivier E, et al. Lipidomic analysis of human corneal epithelial cells exposed to ocular irritants highlights the role of phospholipid and sphingolipid metabolisms in detergent toxicity mechanisms. Biochimie 2020 ;178:148–57.

This page intentionally left blank

Chapitre 6

Toxicologie

6.1. Toxicité oculaire des médicaments administrés par voie systémique

A. Daruich, A. Torriglia, F. Behar-Cohen, F. Chast

L'essentiel

- En dehors de grandes classes de médicaments connues historiquement pour induire des toxicités oculaires, il existe de nombreux médicaments prescrits par d'autres spécialistes, capables d'induire des effets indésirables oculaires.
- Ces effets sont souvent ignorés avant que le médicament ne soit commercialisé et parfois encore des années plus tard.
- L'ophtalmologiste porte la responsabilité d'attirer l'attention et de rapporter des effets oculaires, potentiellement en lien avec une prise médicamenteuse. Les déclarations de pharmacovigilance sont essentielles pour identifier ces effets et les imputer de façon certaine au médicament.
- Le nouvelles classes de médicaments et en particulier les biothérapies peuvent induire des effets indésirables oculaires insoupçonnés.
- Interroger les patients, connaître les effets décrits et participer à la description de nouveaux effets incombe à l'ophtalmologiste.

Introduction

Un effet indésirable est une réaction nocive et non voulue, suspectée d'être due à un médicament, survenant dans les conditions d'utilisation, conforme ou non conforme, aux termes de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou en cas d'usage hors AMM, de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'interaction, lors d'une prise pendant la grossesse, l'allaitement et lors d'une exposition professionnelle.

Bien que ces effets soient parfois identifiés dès le stade des essais cliniques, le médicament doit être commercialisé et utilisé à grande échelle pour que le profil complet des effets indésirables soit mis en lumière. Quand un effet indésirable est rare, la pharmacovigilance devient une discipline délicate et un praticien éclairé doit être en alerte quand il observe un signe clinique inhabituel dans le cadre du développement d'une maladie.

Les médicaments administrés de manière systémique (par voie orale, intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, percutanée, etc.) peuvent provoquer une toxicité oculaire directe. Les médicaments lipophiles pénètrent plus facilement les structures oculaires car ils traversent les barrières hématorétiniennes. Une fois dans l'œil, les substances chimiques peuvent s'accumuler dans les tissus oculaires [1], en particulier dans les pigments, où les substances peuvent interagir avec d'autres molécules ou avec la lumière, en potentialisant leur toxicité. Des cellules métaboliquement très actives comme l'épithélium pigmentaire agissent sur la biotransformation des médicaments via le système des cytochromes P-450, système hautement « patient-dépendant ». Cette variabilité interindividuelle peut accroître la variabilité des effets toxiques des médicaments, malgré la mise en œuvre de schémas posologiques adaptés [2].

En raison de leur compétence particulière, les ophtalmologistes sont souvent les premiers à constater des effets indésirables oculaires (EIO). Ils sont encouragés à signaler tout EIO suspecté à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent, et au fabricant du médicament suspecté. Selon le Code de la santé publique, « tout médecin, […] quel que soit son mode ou son secteur d'exercice, doit déclarer tout effet indésirable, dont il a connaissance, au CRPV dont il dépend géographiquement. […] Tout établissement de santé, y compris les établissements médico-sociaux, doit mettre en œuvre les moyens nécessaires pour que les professionnels de santé déclarent les effets indésirables des médicaments dont ils ont connaissance auprès d'un CRPV ».

Les efforts des cliniciens, en phase post-AMM, sont essentiels pour identifier les risques avérés ou supposés qui auraient

© 2023, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Tableau 6-1 – Évaluation de la causalité des effets indésirables suspectés d'un médicament – définitions de l'OMS (d'après [4]).

Évaluation des événements des effets indésirables	Définition
Certain	Événement clinique lié à l'administration d'un médicament qui ne peut pas s'expliquer autrement par une maladie concomitante ou d'autres médicaments ou substances chimiques
Probable/ vraisemblable	Événement clinique survenant dans un délai compatible avec l'introduction du médicament, événement peu susceptible d'être attribué à une maladie concomitante ou à d'autres médicaments ou substances chimiques
Possible	Événement clinique survenant dans un délai compatible avec l'initiation du médicament, mais qui pourrait également s'expliquer par une maladie concomitante ou d'autres médicaments ou substances chimiques
Peu probable	Événement clinique qui n'est pas nécessairement lié à l'initiation du médicament, de sorte qu'une relation causale semble improbable et pour laquelle d'autres médicaments, substances chimiques ou maladies sous-jacentes peuvent constituer des explications plausibles
Conditionnel/ non classé	Événement clinique signalé comme un effet indésirable, pour lequel davantage de données sont nécessaires pour une évaluation appropriée ou si les données supplémentaires sont en cours de traitement
Impossible d'évaluer	Notification invérifiable suggérant un effet indésirable mais avec l'impossibilité matérielle ou fonctionnelle de le classer comme « en rapport avec un médicament ou une substance chimique »

pu passer à travers le filet de la pharmacovigilance lors des essais cliniques pré-AMM [3]. Pour tenter de remédier à l'insuffisance des données, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a développé une classification utile à la mise en œuvre des actions de pharmacovigilance (tableau 6-1). Cette classification permet d'identifier une association provisoire d'EIO avec l'utilisation d'un médicament, une relation dose-réponse, à la fois un « déchallenge » positif (arrêt du médicament conduisant à la diminution de l'effet indésirable) et un « rechallenge » positif (réexposition au médicament conduisant à la réapparition de cet effet). Pour des raisons éthiques, la réintroduction est rarement envisagée, de telle sorte que l'imputabilité d'un effet indésirable est difficilement établie de manière absolue.

Déterminants des effets indésirables des médicaments

■ QUANTITÉ DE MÉDICAMENT ADMINISTRÉE

Tous les médicaments peuvent provoquer des effets toxiques lorsqu'ils sont administrés en quantité excessive. Mais des concentrations de médicaments peuvent être toxiques même lorsque les doses quotidiennes se situent dans les limites thérapeutiques acceptables en cas d'administration prolongée ou lorsque d'autres médicaments sont susceptibles de potentialiser les effets toxiques, ou lorsque la détoxification médicamenteuse est ralentie, par exemple en cas d'interaction médicamenteuse ou d'insuffisance rénale. L'exemple le plus classique est celui de la chloroquine. Lorsque celle-ci était utilisée comme antipaludéen, les complications oculaires étaient rares car la posologie était faible ; en revanche, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ou du lupus érythémateux disséminé, des doses plus importantes de chloroquine ont été administrées et des atteintes rétiniennes irréversibles ont été observées.

■ NATURE DU MÉDICAMENT

La facilité avec laquelle un médicament passe dans la circulation systémique et sa capacité de pénétrer dans le cerveau, ou de traverser les barrières rétiniennes déterminent sa propension à affecter les tissus et fonctions oculaires [5]. Certains médicaments se liant à la mélanine peuvent entraîner une toxicité oculaire, comme les agents psychotropes tels que la chlorpromazine (voir chapitre 1.6) [6]. Mais certains médicaments peuvent se lier à des structures oculaires par d'autres mécanismes ; c'est le cas de la digitaline qui s'accumule dans la rétine et le corps ciliaire. D'autres médicaments peuvent produire des EIO par leur pharmacologie systémique. Par exemple, des hémorragies sous-conjonctivales ou rétiniennes peuvent être causées par l'utilisation d'agents modificateurs de l'hémostase tels que l'héparine ou l'aspirine, ou d'un traitement hormonal substitutif ou de contraceptifs oraux [7].

■ VOIE D'ADMINISTRATION

Toutes les voies d'administration des médicaments peuvent affecter les structures et fonctions oculaires, même si une majorité d'EIO sont associés à des administrations ophtalmiques ou péri-oculaires [8]. L'administration systémique de médicaments par voie orale est, compte tenu de sa fréquence, souvent impliquée dans le développement d'EIO, bien que les voies parentérale, pulmonaire et cutanée puissent également exposer à des EIO [9].

■ VARIABLES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Une maladie systémique peut modifier la façon dont un patient métabolise et élimine un médicament toxique. Une insuffisance hépatique ou une insuffisance rénale, en particulier, peuvent influencer de façon marquée l'impact toxique d'un médicament en raison du risque d'accumulation associé. La vitesse d'excrétion de la digoxine, par exemple, est considérablement réduite chez l'insuffisant rénal, entraînant ainsi un risque accru d'altérations de la vision des couleurs.

■ ÂGE ET SEXE

Les effets indésirables étant davantage susceptibles de se produire aux âges extrêmes, une posologie bien adaptée est indiquée chez l'enfant comme chez le sujet âgé. La mise en perspective des diagnostics et des traitements en cours est importante pour minimiser le nombre de médicaments administrés. Il faut également veiller à déterminer si des compléments alimentaires et des produits à base de plantes font partie des habitudes des

patients [10]. On rapporte davantage de réactions systémiques indésirables aux médicaments chez les femmes par rapport aux hommes, bien qu'il ne soit pas évident que cette observation s'applique également aux EIO. Parmi les facteurs qui peuvent expliquer cette disparité, le volume de distribution en lien avec le volume corporel, l'impact de changements hormonaux au cours du cycle et l'utilisation de contraceptifs oraux et d'autres médicaments utilisés sélectivement ou principalement par les femmes peuvent constituer autant de facteurs de risque [11].

TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX MULTIPLES, DROGUES RÉCRÉATIVES, COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES ET PHYTOTHÉRAPIE

En général, l'incidence des effets indésirables augmente avec le nombre de médicaments administrés. L'impact des compléments alimentaires est probablement sous-estimé, comme la consommation de plantes, voire d'autres substances récréatives. Avec l'augmentation du nombre de xénobiotiques consommés par les patients, les effets indésirables sont présumés être à la fois plus nombreux et plus difficiles à isoler [12]. Les «habitudes sociales», y compris l'alcool, l'usage de drogues et le tabagisme, devraient également être prises en considération. Ces agents peuvent altérer l'absorption, la distribution, la biotransformation ou l'excrétion des médicaments.

ANTÉCÉDENTS D'ALLERGIE AUX MÉDICAMENTS

Les réactions allergiques ne sont généralement pas dose-dépendantes. Elles sont fréquentes et souvent imprévisibles. Les structures oculaires les plus touchées sont les paupières et les conjonctives. De nombreux médicaments, y compris les pénicillines et les sulfamides, peuvent provoquer un gonflement des paupières et de la conjonctive dans le cadre d'une urticaire généralisée ou d'un œdème de Quincke. D'autres médicaments sont impliqués dans les réactions allergiques oculaires comme les antidépresseurs, les antipsychotiques, les antihypertenseurs, les antirhumatismaux, les sédatifs et les hypnotiques.

Diagnostic et prise en charge des effets indésirables oculaires dus aux médicaments systémiques

Une relation chronologique entre l'administration du médicament et les signes ou symptômes oculaires est l'un des premiers pas en direction du diagnostic. Le «déchallenge» fait référence à l'élimination du médicament incriminé dans le régime thérapeutique avec l'observation d'une disparition concomitante de l'EIO. Quant au «rechallenge», il fait référence au retour de l'effet indésirable lors de la réintroduction du médicament. Le praticien doit se familiariser avec les effets oculaires possibles de tous les médicaments que les patients peuvent prendre en dehors de l'«ordonnance ophtalmologique», et être prêt à rechercher dans la littérature scientifique les effets déjà décrits et les stratégies mises en place pour leur bonne prise en charge [13].

Médicaments affectant la cornée et le cristallin

Les médicaments administrés par voie systémique peuvent atteindre la cornée et le cristallin via le film lacrymal, le système vasculaire limbique et l'humeur aqueuse. De nombreux médicaments ont été associés à des opacités du cristallin [14] et à une kératopathie épithéliale, tandis que le stroma cornéen est beaucoup moins fréquemment atteint. Les médicaments responsables de ces effets indésirables sont répertoriés dans le tableau 6-2.

Les kératopathies en vortex ou cornea verticillata sont généralement associées à une accumulation intralysosomale de lipides. Ce mécanisme est similaire à celui de la maladie de Fabry, maladie génétique du métabolisme des sphingolipides.

CORTICOÏDES

Les effets indésirables oculaires des corticoïdes les plus courants sont l'augmentation de la pression intraoculaire (PIO) et le développement d'une cataracte, mais le retard à la cicatrisation

Tableau 6-2 – Principaux médicaments pouvant affecter la cornée et le cristallin (d'après [15]).

Médicament	Effet indésirable
Effets indésirables sur la cornée	
Corticoïdes	Diminution de la cicatrisation épithéliale, risque accru d'infection
Chloroquine et hydroxychloroquine	Opacités épithéliales en forme de verticille (également appelées kératopathies en vortex)
Amiodarone	Opacités en forme de verticille ou cornea verticillata
Atovaquone	Opacités en forme de verticille ou cornea verticillata
Tamoxifène	Opacités en forme de verticille (rares) ou cornea verticillata
Chlorpromazine	Pigmentation de l'endothélium et de la membrane de Descemet
Indométacine	Opacités stromales ou cornea verticillata
Isotrétinoïne	Opacités cornéennes, kératite ponctuée superficielle, néovascularisation (rare)
Cocaïne, crack	Ulcération, défauts épithéliaux, perte de sensibilité cornéenne
Effets indésirables sur le cristallin	
Amiodarone	Opacités sous-capsulaires antérieures
Chlorpromazine	Cataracte sous-capsulaire antérieure en forme d'étoile
Corticoïdes	Cataracte sous-capsulaire postérieure
Psoralène (8-méthoxypsoralène)	Cataracte induite par les ultraviolets

épithéliale cornéenne et un risque accru d'infection cornéenne en raison de l'immunodépression iatrogène et la diminution du lysozyme lacrymal doivent également être pris en compte [16].

La cataracte est sous-capsulaire postérieure (SCP) ou nucléaire, peut être diffuse, granuleuse, striée ou annulaire. L'utilisation de glucocorticoïdes topiques, ophtalmiques, dermatologiques ou systémiques, ou des aérosols nasaux ou par inhalation peuvent favoriser l'apparition d'opacités sous-capsulaires. La formation d'une cataracte SCP est irréversible et dépend de la dose administrée. Le délai habituel d'apparition est de 12 mois avec une dose de 10 mg/jour de prednisone, bien qu'elle ait pu être observée après l'utilisation de plus faibles doses (5 mg/jour pendant 2 mois). L'incidence des cataractes liées aux corticoïdes administrés par voie orale varie de 6,4 % à 38,7 % des cas. Il est possible que la formation d'une cataracte SCP puisse être davantage liée à des facteurs de susceptibilité individuelle qu'aux seuls facteurs pharmaco-toxicologiques [17–19].

Les «cures courtes» de glucocorticoïdes systémiques réduisent le risque de cataracte.

CHLOROQUINE ET HYDROXYCHLOROQUINE

La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont des médicaments utilisés pour la prise en charge chronique des rhumatismes comme la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux discoïde ou disséminé, et d'autres maladies du collagène [20].

La kératopathie à l'hydroxychloroquine et à la chloroquine évolue sur trois stades de sévérité croissante. Aux premiers stades, de fins dépôts diffus apparaissent dans l'épithélium cornéen. Plus tard, les dépôts s'agrègent en lignes convergentes et fusionnent juste en dessous de la cornée centrale. Enfin, des taches pigmentaires vert-jaune apparaissent comme des lignes concentriques dans une opacité «spiroïdale». Les dépôts cornéens peuvent être observés dès 2 à 6 semaines après le début du traitement, sans lien avec la survenue d'une rétinopathie. La kératopathie est assez peu fréquente chez les patients sous traitement par hydroxychloroquine (1 % à 28 % selon les études) contre jusqu'à 95 % de ceux qui sont sous chloroquine. Des doses inférieures à 400 mg/jour d'hydroxychloroquine ne présentent généralement pas de risque de kératopathie. À des doses plus élevées (800 mg/jour), 6 % des patients ont développé une kératopathie dans les 6 mois qui ont suivi le début du traitement, 32 % pendant le semestre suivant, et tous les patients avaient une kératopathie après 4 ans. En réduisant la dose ou en arrêtant le médicament, les opacités cornéennes diminuent ou disparaissent, en moyenne au bout de 8 mois. Moins de la moitié des patients porteurs d'atteintes cornéennes ont des symptômes visuels, tels que des halos lumineux, des éblouissements et de la photophobie, alors que l'acuité visuelle reste généralement inchangée. Les symptômes disparaissent avec l'arrêt du médicament [21].

La kératopathie à la chloroquine est relativement bénigne et ne contre-indique pas la poursuite du médicament.

CHLORPROMAZINE

Les phénothiazines, et particulièrement la chlorpromazine, sont des médicaments psychotropes (antipsychotiques) qui peuvent provoquer des dépôts pigmentaires au niveau du cristallin et de la cornée [22, 23]. Ces modifications peuvent devenir permanentes si le médicament n'est pas arrêté rapidement.

Une cataracte nucléaire ou sous-capsulaire antérieure et des dépôts pigmentaires cornéens sont observés. Cette pigmentation est blanche, jaune-blanc, brune ou noire et se produit au niveau de l'endothélium et de la membrane de Descemet (rarement au niveau du stroma). L'acuité visuelle est rarement réduite.

Tableau 6-3 – Classement et/ou progression des opacités lenticulaires liées à la chlorpromazine.

Grade	Caractéristiques
Grade I	Opacités fines en forme de points sur la surface antérieure du cristallin. À ce stade, les dépôts pigmentaires sont petits et tendent à assumer une distribution disciforme au sein de l'aire pupillaire
Grade II	Opacités en forme de points qui sont plus opaques et plus denses qu'au grade I. Les granules pigmentaires peuvent commencer à réaliser un motif étoilé
Grade III	Les plus gros granules de pigment vont du blanc au jaune en passant par le brun avec une étoile sous-capsulaire antérieure, motif facilement reconnaissable. Le motif étoilé a une zone centrale dense avec des branches rayonnantes
Grade IV	Le motif étoilé est facilement visible avec trois à neuf branches d'étoile. Il peut être observé avec une lampe-stylo, et le diagnostic ne nécessite pas nécessairement un examen à la lampe à fente
Grade V	On observe une masse centrale, légèrement pigmentée, ressemblant à une perle, opaque entourée de petits amas de pigment

Les dépôts pigmentaires commencent comme de fines ponctuations au niveau du cristallin et progressent en cinq étapes évoluant vers une masse centrale, nacrée et opaque entourée par de plus petits amas de pigments (tableau 6-3).

Habituellement, les modifications pigmentaires cornéennes et lenticulaires sont liées à la durée du traitement et à la dose totale reçue, et une réduction ou l'arrêt du traitement n'inverse pas le phénomène.

Une toxicité cornéenne a été signalée dans les 6 mois suivant le traitement chez :

- 90 % des patients lorsque la dose totale dépasse 2500 g ;
- 12 % des patients recevant 2000 mg de chlorpromazine par jour ;
- 1 % des patients ne recevant que 300 mg par jour.

Parce que certaines situations psychiatriques peuvent nécessiter des doses quotidiennes dépassant 800 mg, une pigmentation lenticulaire peut apparaître après 14 à 20 mois de traitement.

Les patients recevant un traitement par chlorpromazine doivent être surveillés chaque année. Si des modifications de la cornée et du cristallin se produisent mais que l'acuité visuelle n'est pas affectée et que le patient reste asymptomatique, la posologie du médicament peut être poursuivie sans modification.

AMIODARONE

L'amiodarone est une molécule iodée hautement liposoluble, utilisée pour traiter divers troubles du rythme cardiaque [24]. Sa biodisponibilité est très variable et, surtout, sa demi-vie biologique est très longue. Il a été noté que l'amiodarone provoquait des dépôts cornéens lamellaires, mais aussi des dépôts dans le cristallin, la rétine et le nerf optique [25]. Le symptôme le plus courant, observé chez 1,4 % à 40 % des patients traités, est la vision d'anneaux colorés autour des sources lumineuses, attribuée à une kératopathie. Son apparition peut être très précoce, dès le 6e jour après le début du traitement, mais le plus fréquemment après 1 à 4 mois. Les

Tableau 6-4 – Classification et/ou progression de la kératopathie liée à l'amiodarone.

Grade	Caractéristiques de qualité
Grade I (posologie généralement comprise entre 200 et 400 mg/jour)	Une ligne horizontale, semblable à une ligne de Hudson-Stähli, apparaît dans la fissure interpalpébrale à la jonction du tiers moyen inférieur de la cornée. Il s'agit de microdépôts grisâtres ou brun-doré dans l'épithélium, devant la membrane de Bowman
Grade II (posologie généralement plus élevée)	La transition vers le grade II se produit au bout de 6 mois, période pendant laquelle les dépôts s'alignent selon un schéma plus linéaire ou arborescent et s'étendent vers le limbe
Grade III (posologie ≥ 400 mg et durée > 1 an)	Les dépôts augmentent en nombre et en densité, et les lignes s'étendent vers le haut pour produire une forme de spirale dans l'axe visuel
Grade IV	Des amas irréguliers et ronds de dépôts se forment

dépôts cornéens sont bilatéraux mais souvent asymétriques, et on les observe facilement à la lampe à fente. Le développement de la kératoplastie peut être divisé en quatre grades (tableau 6-4 et fig. 6-1).

La sévérité de la kératopathie apparaît très corrélée à la dose totale et à la durée du traitement. En général, les patients prenant de faibles doses de médicaments (100 à 200 mg par jour) conservent des cornées claires ou ne montrent qu'une kératopathie légère quelle que soit la durée du traitement ou le dosage cumulé. Les patients prenant des doses plus élevés (400 à 1400 mg par jour) présentent une kératopathie plus avancée en fonction de la durée du traitement. Une fois la kératopathie développée, elle reste relativement stationnaire jusqu'à ce que la dose de médicament soit réduite ou que le médicament soit arrêté. La kératopathie disparaît alors progressivement en 3 à 20 mois après l'arrêt du traitement médicamenteux. Des opacités du cristallin induites par l'amiodarone ont également été signalées chez environ 50 % des patients prenant de l'amiodarone à la dose de 600 à 800 mg par jour, après 6 à 18 mois de traitement. Les changements cornéens et lenticulaires associés à l'amiodarone étant bénins, un suivi particulier des patients affectés n'est pas nécessaire à moins que les opacités n'aient un impact sur la fonction visuelle. Si les symptômes visuels sont significatifs, une réduction de posologie ou l'arrêt du médicament permettent de résoudre les lésions cornéennes. L'utilisation de verres filtrants les ultraviolets peut constituer une mesure préventive.

ATOVAQUONE

L'atovaquone est un médicament antiparasitaire utilisé pour traiter certaines infections pulmonaires chez les patients intolérants au triméthoprime-sulfaméthoxazole. Elle peut provoquer une kératopathie verticillée chez les patients sensibles. Les manifestations cliniques sont similaires à d'autres kératopathies en vortex. L'examen à la lampe à fente révèle des motifs bilatéraux en forme de verticille impliquant l'épithélium cornéen central et inférieur, avec un stroma et un endothélium normaux. Cette kératopathie disparaît une fois le traitement interrompu, le risque de déficience visuelle à long terme restant minimal.

INDOMÉTACINE

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont couramment utilisés pour leurs propriétés analgésiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques. Bien que ces médicaments soient largement utilisés et souvent pendant de longues périodes, les effets indésirables oculaires sont rares. Cependant, l'indométacine a été associée à des anomalies conjonctivales, des opacités cornéennes et une vision floue, une névrite optique, des modifications rétiniennes telles que des hémorragies et une hypertension intracrânienne [26].

La prévalence de la toxicité cornéenne de l'indométacine (dont le mécanisme est inconnu) est de l'ordre de 11 % à 16 % lors de traitements de plus d'une semaine. Elle est plus fréquente lors de traitements au long cours, en forme de verticille. Des opacités cornéennes ont été notées chez les patients prenant de l'indométacine pendant 12 à 18 mois, à une posologie quotidienne allant de 75 à 200 mg et une dose totale allant de 20 à 70 g. Ces modifications cornéennes peuvent diminuer ou disparaître dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement. En général, les seuls EIO liés à ce médicament pouvant justifier son arrêt sont la névrite optique et l'hypertension intracrânienne.

ISOTRÉTINOÏNE

Analogue de la vitamine A, l'isotrétinoïne, ou acide 13-cis-rétinoïque, est utilisée pour traiter l'acné sévère et d'autres dermatoses kératinisantes [27]. Ses effets indésirables comprennent des troubles de la sécrétion des glandes de Meibomius, voire une atrophie des glandes, une augmentation de l'osmolarité du film lacrymal, une blépharoconjonctivite et une kératite avec des opacités cornéennes et une baisse de l'acuité visuelle. La suppression de l'activité des glandes de Meibomius réduit la couche lipidique normale du film lacrymal et favorise ainsi l'évaporation de la couche aqueuse. Des signes de sécheresse oculaire, suivis de lésions épithéliales et sous-épithéliales sont fréquents. Les symptômes d'inconfort, la gêne oculaire, la photophobie et la diminution de la tolérance au port de lentilles de contact sont liés à la sécheresse oculaire. Des complications oculaires se manifestent, en général, dans les 4 semaines suivant l'initiation du traitement et diminuent environ 4 semaines après son arrêt. Les symptômes sont dose-dépendants, et observés chez 20 % des patients prenant 1 mg/kg/jour et chez 43 % des patients prenant 2 mg/kg/jour. Une kératite épithéliale est fréquente au-delà de 2 mg/kg. Des opacités cornéennes sous-épithéliales peuvent survenir, et si l'axe visuel est impliqué, la vision peut être altérée.

La diminution de la dose ou l'arrêt du traitement atténuent généralement les EIO chez la plupart des patients. Des larmes artificielles peuvent être utilisées pour améliorer la sécheresse oculaire. Bien que la plupart des symptômes soient résolutifs à l'arrêt du traitement, les glandes de Meibomius peuvent, dans de rares cas, présenter une atrophie irréversible et les symptômes peuvent donc se prolonger dans le temps.

MÉDICAMENTS PHOTOSENSIBILISANTS

Les médicaments photosensibilisants sont des composés qui absorbent les rayonnements lumineux (UV et visible) et subissent une réaction photochimique, ce qui entraîne des modifications moléculaires dans les tissus voisins [28]. Communément appelé PUVA-thérapie, ce traitement associe l'administration de 8-méthoxypsoralène ou de composés apparentés, suivie d'une exposition aux rayons UV (320 à 400 nm) pendant de courtes

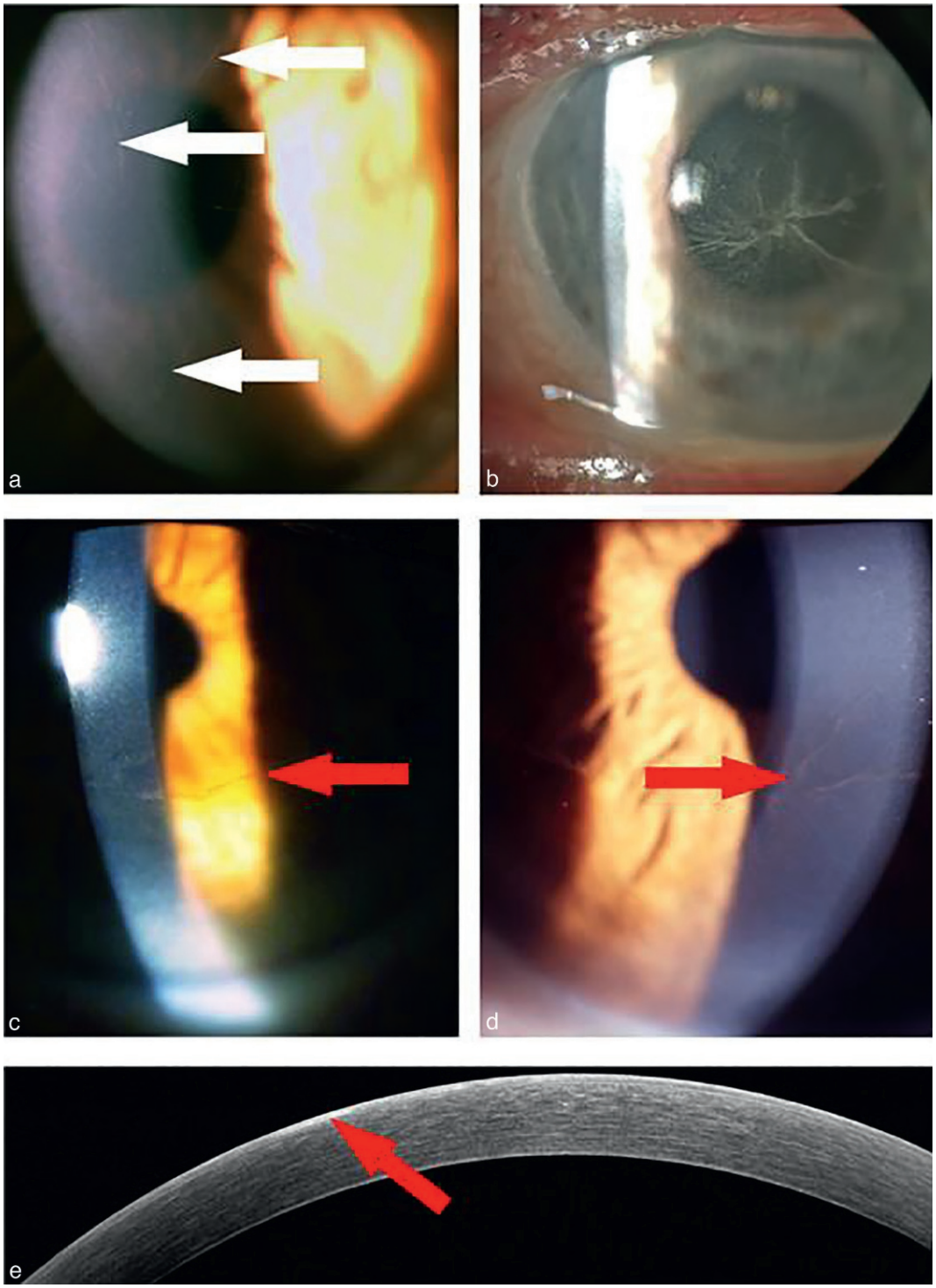


Fig. 6-1 ***Kératopathies toxiques.***
a. Neurokératopathie au valproate. On note l'hypertrophie du réseau nerveux intracornéen (flèches blanches). **b.** Kératopathie *cornea verticillate* à l'hydroxychloroquine. On note l'aspect en tourbillon blanc-gris, réversible en partie ou en totalité à l'arrêt de l'intoxication. **c.** Kératopathie *cornea verticillata* à l'amiodarone LAF. On note les dépôts linéaires arborescents brunâtres superficiels (flèche rouge). **d.** Autre vue biomicroscopique du patient. **e.** OCT de cornée d'une *cornea verticillata* à l'amiodarone. On note l'accumulation au niveau de la couche de Bowman (hyper-réflectivité ; flèche rouge).
Remerciements au Pr J.-L. Bourges.

périodes. Les réactions photosensibilisantes les plus fréquentes impliquent la peau et les yeux. La formation d'une cataracte est également bien documentée chez les patients bénéficiant de PUVA-thérapie, mais l'acuité visuelle n'est généralement pas affectée.

Les yeux et la peau peuvent être lésés par l'emploi de rayonnement de longueurs d'onde de 280 à 1400 nm. Le cristallin peut absorber des quantités variables de rayonnement UV et « lier » des médicaments photosensibilisants. Comme le cristallin adulte filtre efficacement la plupart des rayons UV, le risque pour qu'un phénomène analogue de « photo-liaison » intervienne dans la rétine est minime.

Ainsi, pour prévenir le risque de « photo-liaison » permanente de ce médicament, les dermatologues peuvent fournir des len-

tilles filtrant les UV, d'intérieur et d'extérieur, à utiliser pendant au moins 12 heures avant et après l'administration du médicament. Pour les enfants, ou chez les patients atteints de cataracte préexistante et ceux présentant une augmentation du risque de développer une cataracte, comme les patients ayant une dermatite atopique, une protection de 24 heures est recommandée.

■ CRACK ET COCAÏNE

La cocaïne et le crack sont impliqués dans la formation de lésions cornéennes épithéliales associées aux frottements intempestifs des yeux [29]. L'effet anesthésique local qu'ils génèrent conduit souvent à la surinfection de ces lésions. Bien que la cocaïne prise par voie intranasale n'ait pas été détectée dans les larmes, la diminution observée de la sensibilité cornéenne pourrait suggérer qu'elle puisse passer dans les tissus oculaires par transport rétrograde à travers le canal nasolacrymal.

■ ANTICANCÉREUX

Le mirvétuximab soravtansine (anticorps conjugué ciblant le récepteur alpha des folates) est un traitement immunoconjugué utilisé dans le traitement des cancers ovariens résistants aux sels de platine. On a enregistré une toxicité cornéenne avec les symptômes suivants : flou visuel, douleurs ou sensation de corps étranger, larmoiement et photophobie [30]. L'atteinte cornéenne est bien connue lors de l'utilisation des différents anticorps conjugués à disposition dans l'arsenal thérapeutique des oncologues. Ce type de lésion cornéenne avait déjà été décrit notamment avec l'utilisation du bélantamab mafodotin [31]. Les lésions sont réversibles et facilement gérables par une réduction de dose ou un décalage de l'injection de l'anticorps conjugué en association avec un traitement topique par collyre corticoïde et agents lubrifiants.

Les inhibiteurs des tyrosines kinases (ITK) peuvent induire des anomalies des cils, des paupières, des troubles de la surface oculaire avec sécheresse oculaire voire érosions cornéennes pouvant aller jusqu'à la perforation. Un cas a été décrit avec le régorafénib : ulcères cornéens bilatéraux compliqués de perforation cornéenne non régressive à l'arrêt du traitement [32].

■ ALLOPURINOL

L'utilisation à long terme de l'allopurinol a également été lié à la formation de cataracte [33].

Médicaments affectant la conjonctive et les paupières (tableau 6-5)

■ ISOTRÉTINOÏNE

La blépharoconjonctivite est considérée comme un risque d'EIO «certain» [34, 35]. Une posologie d'isotrétinoïne de 2 mg/kg par jour entraîne une blépharoconjonctivite chez 43 % des patients dans les 4 semaines suivant le début du traitement, alors qu'une dose de 1 mg/kg réduit son incidence à 20 %. C'est aussi l'EIO le plus fréquent, survenant chez 20 à 50 % des patients. Les symptômes peuvent varier de la simple irritation associée à l'œil sec à un véritable inconfort douloureux. Les symptômes disparaissent dans le mois qui suit l'arrêt du traitement, mais les glandes de Meibomius peuvent présenter des signes irréversibles d'atrophie.

Tableau 6-5 – Médicaments pouvant provoquer des effets indésirables oculaires au niveau de la conjonctive et des paupières.

Médicament	Effets indésirables
Isotrétinoïne	Blépharoconjonctivite, œdème des paupières et hyperhémie conjonctivale, sécheresse oculaire, augmentation de l'osmolarité du film lacrymal, intolérance aux lentilles de contact
Chlorpromazine	Coloration bleu ardoise de la conjonctive et du derme des paupières
Sulfamides	Œdème palpébral, conjonctivite, chémosis, syndrome de Stevens-Johnson
Tétracycline	Kystes pigmentés d'inclusion conjonctivale
Minocycline	Œdème palpébral, hyperémie conjonctivale, dépôts jaunâtres, coloration bleuâtre de la sclère (voir fig. 6-2)
Bisphosphonates : pamidronate, acide alendronique	Conjonctivite non spécifique (également uvéite, épisclérite, sclérite) et œdème péri-oculaire/péri-orbitaire
Sildénafil	Hyperémie conjonctivale, hémorragie sous-conjonctivale
Glucocorticoïdes	Hémorragie sous-conjonctivale, œdème des paupières et de la conjonctive, hyperémie, ptose palpébrale
Anti-inflammatoires non stéroïdien (COX-1 et COX-2), aspirine	Hémorragie sous-conjonctivale
Niacine	Décoloration des paupières, œdème des paupières

■ CHLORPROMAZINE

Une décoloration bleu ardoise de la conjonctive et de la sclère peut se produire avec l'administration de dérivés de la phénothiazine. La peau du visage et des paupières peut également être pigmentée, alors que les plis palpébraux peuvent contenir une zone de peau non pigmentée. Les patients exposés à des doses de chlorpromazine allant de 500 à 3000 mg par jour pendant 1 à 6 ans peuvent développer une décoloration de la peau, des paupières et de la conjonctive.

■ SULFAMIDES

Les complications oculaires sont rares. On a décrit la formation d'un œdème palpébral, d'un chémosis, d'une uvéite antérieure et de réactions sclérales après l'administration de doses élevées.

■ TÉTRACYCLINES

La tétracycline et son dérivé, la minocycline, sont utilisés pour le traitement de l'acné ou de la rosacée. Les doses varient de 250 à 1500 mg par jour de tétracycline et au moins 100 mg par jour pour la minocycline [36]. Des dépôts conjonctivaux apparaissent sous forme de granules brun foncé à noir dans

la conjonctive palpébrale. En plus du pigment, du calcium est également présent dans les kystes. On a émis l'hypothèse que la tétracycline ou ses métabolites formeraient un chélate insoluble (fig. 6-2).

DIVERS AUTRES MÉDICAMENTS AFFECTANT LA CONJONCTIVE ET LES PAUPIÈRES

Une grande variété d'autres médicaments systémiques peuvent causer des irritations ou des réactions allergiques au niveau de la conjonctive ou des paupières.

- Les bisphosphonates, utilisés dans le traitement de l'ostéoporose, peuvent provoquer une inflammation oculaire : conjonctivite, épisclérite, sclérite, kératite et uvéite. Le mécanisme exact de cette inflammation oculaire n'est pas connu [38]. Les symptômes cessent à l'arrêt du médicament mais peuvent nécessiter un traitement anti-inflammatoire.
- Les glucocorticoïdes peuvent provoquer une hémorragie sous-conjonctivale, un œdème des paupières et un ptosis.
- Les patients prenant de la niacine (traitement d'une hyperlipidémie) montrent une incidence élevée d'œdème des paupières.
- Les salicylés (aspirine) peuvent provoquer une conjonctivite allergique, qui peut être associée à une urticaire des paupières. Une hémorragie sous-conjonctivale a été rapportée en association avec une utilisation à forte dose d'aspirine et de warfarine.
- La chloroquine peut être à l'origine d'une ptose.
- La phénytoïne peut provoquer une conjonctivite chronique.
- Le cannabis peut entraîner des rougeurs conjonctivales, parfois avec œdème des paupières.
- L'abus de cocaïne a été associé à un œdème des paupières.
- Certains médicaments anticancéreux, administrés à forte dose, comme l'aracytine, le cyclophosphamide, le méthotrexate et le 5-fluorouracile, ont été impliqués dans le développement de conjonctivites [39]. L'administration de tamoxifène à faible dose est parfois associée à une toxicité sur le segment antérieur. La vincristine, utilisée dans le traitement de leucémies aiguës, peut provoquer un ptosis (le plus souvent bilatéral). La vincristine est également à l'origine de déficits oculomoteurs [40].

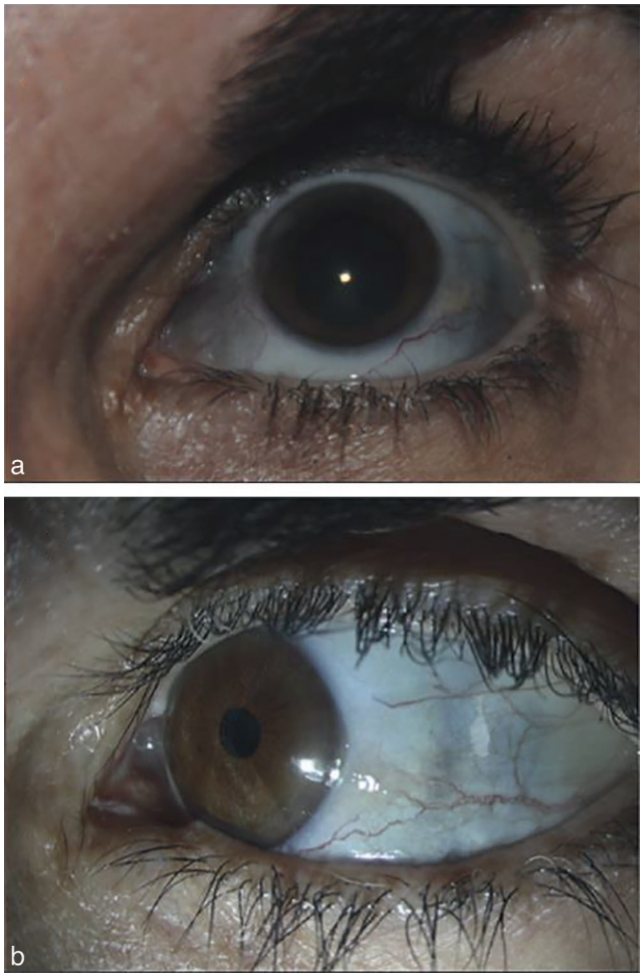


Fig. 6-2 ***Coloration bleuâtre de la sclère (a) et son atténuation 2 mois après l'arrêt du traitement (b).***
Source : [37], Al Hussein Al Awamlh S, Taubenslag KJ, Gangaputra S. Minocycline-induced scleral pigmentation. Am J Ophthalmol Case 2022 ; Rep 26, 101386.

Médicaments affectant le système lacrymal

Les médicaments qui affectent directement ou indirectement le système nerveux autonome peuvent provoquer une hypersécrétion ou, plus fréquemment, une hyposécrétion, pouvant conduire à une kératoconjonctivite sèche ou « œil sec » [41] (tableau 6-6).

Le nombre de médicaments connus pour diminuer la sécrétion des larmes et provoquer des signes de sécheresse oculaire et/ou la maladie de la surface oculaire peut être regroupé par familles pharmacothérapeutiques.

Tableau 6-6 – Médicaments diminuant la sécrétion aqueuse de larmes.

Classe de médicaments	Agents
Agents antimuscariniques	Atropine, scopolamine
Stimulants	Méthylphénidate, dextroamphétamine
Antihistaminiques H_1	Chlorphéniramine, bromphéniramine, diphénhydramine
Analogues de la vitamine A	Isotrétinoïne, étrétinate
Vitamines	Niacine
β-bloquants	Aténolol, practolol, propranolol, timolol
Phénothiazines	Chlorpromazine, thioridazine
Diurétiques	Hydrochlorothiazide
Anxiolytiques	Chlordiazépoxide, diazépam
Antidépresseurs	Amitriptyline, nortriptyline, doxépine, imipramine, fluoxétine et autres inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
Traitements hormonaux	Contraceptifs oraux, traitement hormonal substitutif
Agents chimiothérapeutiques	Méthotrexate, carmustine

■ AGENTS ANTIMUSCARINIQUES

La sécheresse des muqueuses est un effet indésirable courant de l'utilisation des anticholinergiques. Elle est due à une inhibition de la sécrétion de lacrymale. L'administration orale d'atropine ou de scopolamine fait chuter la sécrétion lacrymale.

■ ANTIHISTAMINIQUES H_1

Les agents bloquant les types de récepteurs H_1 de l'histamine sont couramment utilisés pour traiter les symptômes associés au rhume, à certaines allergies et pour prévenir le mal des transports. Une réduction significative du temps de rupture du film lacrymal a été observée lors de l'administration quotidienne de 4 mg de maléate de chlorphéniramine. La sécheresse oculaire est moins problématique avec les antihistaminiques non sédatifs de nouvelle génération, tels que cétirizine, loratadine ou fexofénadine.

■ ISOTRÉTINOÏNE

Un syndrome sec survient fréquemment chez les patients prenant de l'isotrétinoïne. Les symptômes peuvent être accompagnés d'une blépharoconjonctivite. La présence d'isotrétinoïne dans le liquide lacrymal en diminue la stabilité (et le temps de rupture du film lacrymal), mais peut également entraîner une diminution de la production aqueuse, conduisant à la sécheresse de la surface oculaire [34, 35]. L'utilisation de larmes artificielles peut atténuer l'inconfort associé.

■ BÊTA-BLOQUANTS

Les agents bloquant les récepteurs β-adrénergiques sont un des piliers du traitement de l'hypertension artérielle, des cardiopathies ischémiques, d'arythmies cardiaques, etc. La réduction de la sécrétion des larmes est un effet indésirable fréquent des β-bloquants. Tous les β-bloquants, y compris le propranolol et le timolol, peuvent contribuer au syndrome de l'œil sec [42].

■ CONTRACEPTIFS ORAUX ET HORMONES

Un déséquilibre du rapport œstrogènes/androgènes semble aggraver les symptômes chez les femmes ménopausées, et l'incidence de la sécheresse oculaire augmente avec la durée de la période de ménopause et l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif [43, 44].

Les contraceptifs oraux peuvent réduire la production des larmes. Une étude de la sécrétion de diverses hormones sexuelles chez des patients atteints de syndrome de Gougerot-Sjögren a mis en évidence un lien avec un déficit androgénique [45]. Les patientes sous contraceptifs oraux de façon régulière ont un risque accru de développer un syndrome sec (*odds ratio* [OR] = 2,7) par rapport à celles qui en font un usage irrégulier. Le syndrome sec serait d'autant plus fréquent que l'utilisation est importante, créant un argument sur le lien de causalité [46, 47].

■ MÉDICAMENTS DIVERS PROVOQUANT UNE DIMINUTION DE LA PRODUCTION DES LARMES

D'autres médicaments ayant des effets anticholinergiques, tels que les phénothiazines, les anxiolytiques, les antidépresseurs tricycliques et la niacine, ont été associés à une sécheresse oculaire. Des diurétiques tels que l'hydrochlorothiazide et les agents chimiothérapeutiques tels que la carmustine et la mitomycine peuvent également entraîner des problèmes lacrymaux, tant qualitatifs que quantitatifs. De nombreux autres médicaments peuvent avoir des effets desséchants sur la surface oculaire, y compris les psychostimulants utilisés dans le traitement des déficits de l'attention et d'hyperactivité ainsi que la plupart des antidépresseurs.

Tableau 6-7 – Agents augmentant le volume des larmes.

Classe de médicaments	Agents
Agonistes adrénergiques	Éphédrine
Agonistes cholinergiques	Pilocarpine, néostigmine
Antihypertenseurs	Clonidine, réserpine, hydralazine
Agents antinéoplasiques	5-fluorouracile

■ MÉDICAMENTS QUI STIMULENT LA PRODUCTION DES LARMES

Plusieurs études montrent que l'administration systémique de certains médicaments cholinergiques, adrénergiques et certains agents antihypertenseurs peuvent stimuler le larmoiement (tableau 6-7).

Le 5-fluorouracile, analogue de la pyrimidine, est couramment utilisé en cancérologie et son emploi au long cours peut conduire à des lésions des canaux lacrymaux provoquant une inflammation, des cicatrices et une sténose des voies lacrymales, conduisant à un épiphora permanent, heureusement le plus souvent résolutif [48].

Médicaments affectant l'épisclère, la sclère et l'uvée

Au cours des 30 dernières années, le nombre de cas d'uvéites médicamenteuses, principalement dues à des médicaments administrés par voie systémique, s'est considérablement accru [49]. Contrairement à certains médicaments oculaires topiques tels que les β-bloquants, le latanoprost et les corticoïdes, considérés comme pouvant être associés à la constitution d'uvéites, peu d'études ont impliqué des médicaments administrés par voie systémique, dans des effets indésirables au niveau de l'épisclère, de la sclère et de l'uvée [50]. Si certains médicaments sont «probablement», impliqués dans des uvéites, comme le cidofovir, l'acide pamidronique et les sulfamides, d'autres, comme la diéthylcarbamazépine, certaines cytokines, les contraceptifs oraux, la quinidine et la streptokinase, ne sont que «possiblement» responsables [51]. Une uvéite d'origine médicamenteuse est presque toujours réversible dans les semaines suivant l'arrêt du médicament et avec le traitement de l'inflammation.

Ces effets indésirables sont répertoriés dans le tableau 6-8.

■ BISPHOSPHONATES

Les bisphosphonates répondent à tous les critères d'imputabilité de toxicité oculaire produite par un médicament [52]. Ils peuvent provoquer une uvéite antérieure en quelques heures

Tableau 6-8 – Médicaments pouvant affecter l'épisclère, la sclère et l'uvée.

Médicaments	Effet indésirable du médicament
Bisphosphonates (pamidronate et alendronate)	Épisclérite « probable », sclérite, uvéite (voire aussi conjonctivite, vision floue, douleur oculaire, photophobie)
Rifabutine	Uvéite (« certaine »)
Cidofovir	Uvéite (versus uvéite de récupération immunitaire) (« probable »)
Anti-TNF-α (étanercept)	Uvéite (« possible »)
Sulfamides	Uvéite (« probable »)
Corticoïdes	Sclère bleue, uvéite (« possible »)
Rétinoïdes (isotrétinoïne)	Uvéite antérieure (« inclassable »)
Antagonistes-α_2 des récepteurs adrénergiques (tamsulosine)	Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire
Tétracyclines (tétracycline, minocycline)	Kystes pigmentés d'inclusion conjonctivale avec tétracycline ; sclère bleuâtre et décoloration de la sclère par la doxycycline et la minocycline

ou quelques jours après l'initiation du traitement [53]. Les principaux dérivés impliqués sont le pamidronate, l'acide alendronique, le risédronate, l'étidronate, le clodronate et le zolédronate [54]. La sclérite est l'effet indésirable le plus sévère ; il survient dans les 48 heures après le début du traitement chez 82 % des patients présentant cet effet secondaire rare [55].

■ RIFABUTINE

La rifabutine est une rifamycine semi-synthétique utilisée pour traiter des infections opportunistes par *Mycobacterium avium* chez des patients par ailleurs infectés par le VIH [56]. Les complexes antigène-anticorps induisent une réaction inflammatoire [57]. L'uvéite associée à la rifabutine a été rapportée chez des patients qui prenaient également du fluconazole et des macrolides.

L'arrêt de la rifabutine et une corticothérapie topique permettent d'obtenir une amélioration clinique.

■ TAMSULOSINE, SILODOSINE, ALFUZOSINE, TÉRAZOSINE

Les antagonistes sélectifs des récepteurs adrénergiques α, l'alfuzosine, la doxazosine, la silodosine, la térazosine et la tamsulosine, utilisés pour traiter les troubles vésicaux et prostatiques en améliorant le flux urinaire, généralement perturbé par l'hypertrophie bénigne de la prostate [58], peuvent avoir un impact à médiation sympathique sur la relaxation de l'iris. L'étiologie du myosis pupillaire est liée au blocage du muscle dilatateur de l'iris par la tamsulosine [59].

Le syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (IFIS ou *intra-operative floppy iris syndrome*) a été le premier effet formellement documenté [60]. Il se caractérise par une triade de signes durant la chirurgie :

- flaccidité du stroma de l'iris qui « flotte » pendant l'irrigation ;
- tendance de l'iris au prolapsus vers les incisions latérales et l'embout de phacoémulsification ;
- myosis peropératoire progressif malgré les mesures pharmacologiques conventionnelles pour maintenir la dilatation pupillaire (tropicamide et phényléphrine).

L'« iris souple », phénomène appelé par les Anglo-Saxons « *floppy iris syndrome* », semble lié au blocage des récepteurs α_{1a}-adrénergiques du muscle dilatateur de l'iris. Il a d'abord été documenté et associé à l'administration systémique de la tamsulosine. D'autres antagonistes de ces récepteurs peuvent également entraîner la mobilité de l'iris pendant la chirurgie de la cataracte, en particulier la silodosine [61]. Il n'est toutefois pas nécessaire d'arrêter le médicament, car cela ne modifie pas l'occurrence du syndrome. En revanche, le chirurgien doit en être informé afin de prendre les précautions appropriées lors de la chirurgie.

■ ÉTANERCEPT

L'étanercept est un récepteur soluble qui neutralise le TNF-α (*tumor necrosis factor alpha*), une protéine de fusion chimérique associant la fraction P75 du récepteur soluble du TNF-α avec un fragment Fc d'une immunoglobuline G (IgG) [62, 63]. Certains patients sous étanercept développent une sclérite, une uvéite et/ou une névrite optique [47]. Mais cet effet paradoxal n'est pas observé après traitement par d'autres anti-TNF comme l'adalimumab, qui est un anticorps humanisé neutralisant le TNF-α.

■ CIDOFOVIR

Le cidofovir en association avec le sulfaméthoxazole-triméthoprime (Bactrim®) peut induire une uvéite antérieure bilatérale parfois associée à des manifestations allergiques systémiques [64, 65] Jusqu'à 40 % des patients « immuno-récupérés » peuvent présenter une uvéite ainsi qu'un œdème maculaire ou la formation d'une membrane épirétinienne, en moyenne 3 mois après l'arrêt du traitement anti-cytomégalovirus (CMV).

■ ANTICANCÉREUX

Sur une cohorte australienne de 2750 cas d'uvéite, 17 % des cas étaient dus à la prise de médicaments anticancéreux dont des inhibiteurs de *checkpoint* immunitaires, des inhibiteurs de BRAF et des inhibiteurs d'EGFR protéine kinase [66]. Le BCG intravésical destiné au traitement du carcinome urothélial a également provoqué la survenue d'une uvéite antérieure granulomateuse bilatérale, ou panuvéite [67].

Médicaments affectant la pupille

■ MÉDICAMENTS PROVOQUANT UNE MYDRIASE

Anticholinergiques, stimulants et dépresseurs du système nerveux central, antihistaminiques et phénothiazines peuvent tous provoquer une mydriase.

ANTICHOLINERGIQUES

Les médicaments ayant des effets anticholinergiques, tels que l'atropine, la paroxétine et la duloxétine, antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, ont induit des

glaucomes par fermeture de l'angle [68, 69]. La scopolamine, un dérivé de l'atropine, commercialisée sous forme de système transdermique pour la prévention du mal des transports, peut être à l'origine d'une mydriase.

STIMULANTS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Les stimulants du système nerveux central comprennent les amphétamines et le méthylphénidate, utilisés pour améliorer l'humeur et contrôler les troubles hyperkinétiques chez les enfants et les adolescents. Des drogues comme la méthamphétamine et la cocaïne entrent également dans cette catégorie. Le mécanisme d'action de ces substances repose sur l'augmentation du tonus du système nerveux adrénergique. L'usage à long terme d'amphétamines provoque une mydriase et une diminution de la réponse à l'exposition pupillaire à la lumière. Chez les patients avec un angle étroit, cette mydriase peut précipiter une crise aiguë ou subaiguë de glaucome à angle fermé, qui peut également être associé à l'usage de la cocaïne par voie nasale.

DÉPRESSEURS DU SYSTÈME NERVEUX

Les dépresseurs du système nerveux central comme le phénobarbital (en cas d'intoxication aiguë ou chronique) et les anxiolytiques, dont les benzodiazépines, provoquent parfois une mydriase, vraisemblablement en raison de leurs effets anticholinergiques indésirables.

MÉDICAMENTS DIVERS

Parmi les autres médicaments susceptibles de provoquer une mydriase, on compte les antihistaminiques H_1 et les agents antipsychotiques.

■ MÉDICAMENTS PROVOQUANT UN MYOSIS

OPIACÉS

L'héroïne, la morphine et la codéine contractent la pupille. De plus, la réponse pupillaire à la lumière est améliorée, en lien avec une action sur le système nerveux central.

AGENTS ANTICHOLINESTÉRASIQUES

L'absorption systémique d'agents qui inhibent les cholinestérases peut entraîner un myosis. Ces substances sont présentes dans de nombreux insecticides et divers neurotoxiques. Des modifications du diamètre pupillaire ont été signalées chez des agriculteurs soumis à un épandage d'insecticides. Le myosis peut se prolonger 30 à 45 jours après exposition à l'agent toxique.

Médicaments affectant les mouvements extraoculaires des muscles et des yeux

Diverses classes de médicaments ont été impliquées dans l'apparition d'un nystagmus, y compris les salicylés, la phénytoïne et les antihistaminiques. La carbamazépine, un anticonvulsivant, a été associée à la survenue d'un nystagmus dose-dépendant. Les médicaments qui affectent l'activité du système nerveux central peuvent entraîner une diplopie. Sont inclus les phénothiazines, les anxiolytiques et les antidépresseurs (tableau 6-9).

Tableau 6-9 – Médicaments pouvant provoquer des mouvements oculaires anormaux.

Effet indésirable	Médicament
Nystagmus	Salicylés, phénytoïne, antihistaminiques, barbituriques, lithium, carbamazépine
Diplopie	Phénothiazines, anxiolytiques, antidépresseurs
Crise oculogyre	Cétirizine
Troubles des mouvements oculaires [70]	Alcohol

■ LITHIUM

L'utilisation du lithium dans les troubles bipolaires est associée à divers symptômes neurologiques, y compris une exophtalmie, des mouvements oculaires anormaux dont un nystagmus et une myasthénie oculaire [71]. Le patient se plaint généralement d'une vision floue. Un sevrage médicamenteux prolongé, jusqu'à 6 mois, ou même plusieurs années, peut être nécessaire pour observer une amélioration.

■ CÉTIRIZINE

La cétirizine, antihistaminique de deuxième génération, est un puissant antagoniste du récepteur H_1, efficace dans le traitement des allergies, de la rhinite, de l'urticaire chronique et de certaines formes d'asthme. L'élévation des paupières avec hyperextension du cou caractérisant la crise oculogyre a été signalée, dont une majorité chez des enfants. Le dosage impliqué varie de 5 à 10 mg par voie orale, et le délai d'apparition des symptômes varie de 3 à 184 jours [72]. L'arrêt du médicament entraîne une résolution rapide de la crise.

Médicaments inducteurs de myopie – modificateurs de l'accommodation

De nombreuses observations de myopie «aiguë» après le début de l'utilisation de divers médicaments [73] permettent de souligner que le niveau de myopie induite par ces médicaments est léger, mais dans certains cas, la myopie peut dépasser 5,00 D. Les médicaments courants en cause dans ce phénomène sont les sulfamides (dont les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique) et les diurétiques. L'utilisation d'isotrétinoïne a également été associée à des myopies. L'acuité visuelle est rétablie à l'arrêt du médicament, mais récidive lors d'une nouvelle administration. Dans la plupart des cas, la myopie est d'apparition immédiate et disparaît en quelques jours ou semaines après son retrait.

SULFAMIDES ET DIURÉTIQUES

Les diurétiques, parmi lesquels les inhibiteurs d'anhydrase carbonique, peuvent provoquer une myopie, le plus souvent transitoire, associée à un œdème périmaculaire (c'est le cas pour l'hydrochlorothiazide, 100 mg/jour) avec induction de 3,00 D de myopie, résolutive 3 jours après l'arrêt du médicament.

TOPIRAMATE

Le topiramate est un médicament antiépileptique. La myopie aiguë lors de son utilisation se produit en raison des modifications de la morphologie de la chambre antérieure en lien avec un épanchement choroïdien, entraînant une myopie aiguë (jusqu'à 8,75 D) et un glaucome par fermeture de l'angle [74, 75]. La prise en charge consiste à arrêter le médicament, avec une utilisation «agressive» de corticoïdes et d'agents permettant d'abaisser la PIO.

MÉDICAMENTS À EFFET ANTICHOLINERGIQUE

Les médicaments dont l'association avec une cycloplégie est la mieux documentée sont les phénothiazines [76]. Des troubles transitoires de l'accommodation se produisent souvent chez des patients prenant de la chlorpromazine et d'autres phénothiazines utilisées en psychiatrie.

Médicaments modifiant la pression intraoculaire

ANTICHOLINERGIQUES

Certains médicaments possèdent des propriétés anticholinergiques suffisantes pour produire une mydriase et un faible effet cycloplégique [77]. Ces médicaments comprennent les médicaments anticholinergiques muscariniques, les antihistaminiques, les phénothiazines et les antidépresseurs tricycliques (tableau 6-10). Parmi les psychotropes dont l'impact sur la fermeture de l'angle a été récemment décrit figure l'olanzapine [78]. Les agents antimuscariniques, y compris l'atropine et la scopolamine, peuvent être administrés à des doses pouvant produire une légère dilatation de la pupille et une parésie de l'accommodation. D'autres médicaments à activité antimuscarinique, tels que les antihistaminiques H_1, comme la diphénhydramine, peuvent être à l'origine des mêmes effets. De plus, les agents antipsychotiques, en particulier les phénothiazines comme la thioridazine, ont des propriétés anticholinergiques bien documentées. Aux doses thérapeutiques, les antidépresseurs tricycliques, l'amitriptyline et l'imipramine produisent des effets anticholinergiques importants avec un impact oculaire.

Ces médicaments peuvent entraîner une mydriase suffisante pour produire un bloc pupillaire et précipiter un glaucome aigu ou subaigu à angle fermé chez des patients avec des angles déjà étroits.

Tableau 6-10 – Médicaments modificateurs de la pression intraoculaire.

Augmentation de la pression intraoculaire	Diminution de la pression intraoculaire
Médicaments anticholinergiques muscariniques	β-bloquants
Antihistaminiques	Cannabinoïdes
Phénothiazines	Hétérosides cardiotoniques (digitaliques)
Antidépresseurs tricycliques	Alcool éthylique
Corticoïdes	

CORTICOÏDES

L'induction d'une hypertension oculaire après corticothérapie par voie générale dépend du médicament, de sa dose, de sa voie, de la fréquence d'administration et de la réactivité du patient à la corticothérapie [79, 80]. L'apparition se produit après 2 semaines à plusieurs mois, et une normalisation est en général observée les 2 à 4 semaines après la réduction progressive ou l'arrêt des stéroïdes [81].

TOPIRAMATE

Le topiramate est un médicament antiépileptique assez fréquemment à l'origine d'un glaucome aigu à angle fermé, survenant dans les 15 jours qui suivent le début du traitement. Un mécanisme inflammatoire en est probablement à l'origine. L'iridectomie périphérique est inefficace en raison du caractère secondaire des épanchements choroïdiens et de l'inflammation. Une résolution rapide de la crise est obtenue avec l'administration de méthylprednisolone associée au mannitol intraveineux.

BÊTA-BLOQUANTS

Les β-bloquants administrés par voie systémique sont utilisés pour le traitement de l'hypertension artérielle et de divers troubles cardiovasculaires. Parmi les β-bloquants oraux disponibles, l'aténolol, le métoprolol, le nadolol, le pindolol, le propranolol et le timolol ont été mis en cause dans la réduction dose-dépendante de la PIO [82].

CANNABINOÏDES

Divers cannabinoïdes ont été administrés par voie orale, topique et par inhalation pour réduire la PIO. La réponse hypotensive se produit 60 à 90 minutes après l'inhalation et dure environ 4 heures [83].

DIGITALIQUES

Un traitement systémique par la digoxine a montré une réduction de la PIO de 14 % en cas de glaucome, et une réduction de la formation d'humeur aqueuse de 45 % après plusieurs jours de traitement [84].

Médicaments affectant la rétine

La toxicité rétinienne est la complication oculaire la plus sévère. Les médicaments toxiques pour la rétine peuvent affecter l'épithélium pigmentaire rétinien (EP), ou le complexe EP-photorécepteur, le réseau vasculaire rétinien, les cellules

ganglionnaires et le nerf optique. Ils peuvent également induire des modifications de l'électrorétinogramme ou un œdème rétinien, notamment un œdème maculaire cystoïde. L'EP est une cible «sensible» car il a de nombreuses fonctions assurant le maintien de l'intégrité des photorécepteurs. De plus, la choroïde sous-jacente est très vascularisée, générant un afflux massif des médicaments administrés par voie systémique [85].

De nombreux médicaments ont été associés à une toxicité rétinienne (tableau 6-11), ce qui souligne l'importance d'une anamnèse médicamenteuse minutieuse. Plusieurs mécanismes peuvent conduire à une rétinotoxicité. Selon le médicament, sa posologie et la durée du traitement, ces effets rétinotoxiques sont souvent réversibles s'ils sont reconnus précocement. Certains médicaments sont rétinotoxiques via un mécanisme de stress oxydatif oculaire : l'indométacine, le tamoxifène, la thioridazine [86], la chloroquine et le pentosan polysulfate, par exemple, produisent des rétinopathies.

Tableau 6-11 – Médicaments pouvant affecter la rétine (liste non exhaustive).

Médicament	Effet indésirable
Chloroquine et hydroxychloroquine	Modifications pigmentaires rétiniennes, anomalies du champ visuel, perte de la vision des couleurs
Thioridazine	Altérations pigmentaires rétiniennes, troubles de l'adaptation à l'obscurité, perte de vision des couleurs, défauts du champ visuel
Quinine	Altération de l'adaptation à l'obscurité, défauts du champ visuel, atténuation vasculaire
Glycosides cardiaques	Troubles de la vision des couleurs, phénomènes entoptiques
Sildénafil	Troubles de la vision des couleurs
Contraceptifs oraux, hormonothérapie substitutive	Maladies vasculaires rétiniennes, telles que les occlusions vasculaires, les hémorragies, thérapie thrombose veineuse rétinienne
Anti-inflammatoires non stéroïdiens, salicylés	Hémorragie rétinienne
Indométacine	Modifications pigmentaires, perte de la vision des couleurs, défauts du champ visuel
Clomifène	Troubles visuels, phénomènes entoptiques
Agents antinéoplasiques (tamoxifène)	Opacités réfractaires du pôle postérieur, œdème maculaire
Carmustine (intraveineuse)	Maladie vasculaire rétinienne
Vigabatrine	Constriction du champ visuel, altération de l'adaptation à l'obscurité (cécité nocturne ou nyctalopie)
Niacine	Œdème maculaire cystoïde
Pentosan polysulfate	Atteinte de l'épithélium pigmentaire et de la rétine externe du pôle postérieur-rétinopathie dégénérative

CHLOROQUINE ET HYDROXYCHLOROQUINE

La toxicité rétinienne due à l'utilisation à long terme de la chloroquine dans le paludisme a été signalée dès sa commercialisation [87]. Son dérivé, le sulfate d'hydroxychloroquine, est un médicament de choix pour le traitement de maladies auto-immunes avec une incidence plus faible des effets indésirables. Pour l'hydroxychloroquine, la toxicité rétinienne apparaît chez 1 % des patients après 5 à 7 ans ou pour une dose cumulée de 1000 g [88], et 7,5 % des patients ayant utilisé l'hydroxychloroquine pendant plus de 5 ans ont présenté une rétinopathie [89]. Dans la plupart des cas, ces effets sont observés après 5 ans de traitement [90]. Le risque de toxicité augmente avec des doses plus élevées, une durée de traitement plus longue, une insuffisance rénale ou hépatique, ou l'utilisation concomitante de tamoxifène. Le risque de toxicité rétinienne semble être minime si la dose quotidienne d'hydroxychloroquine est inférieure à 6,5 mg/kg de poids corporel, si la durée du traitement est inférieure à 5 ans et si la fonction rénale est normale.

La chloroquine et l'hydroxychloroquine peuvent entraîner une diminution de l'acuité visuelle, des scotomes paracentraux et une maculopathie en «œil de bœuf» [91]. Mais il existe des différences ethniques de localisation des premiers signes de toxicité rétinienne à la chloroquine et à l'hydroxychloroquine entre les sujets caucasiens et asiatiques. Les premiers sont atteints principalement dans la région parafovéolaire inférieure avec un retentissement au niveau du champ visuel des 10° centraux supérieurs. Les seconds peuvent présenter des atteintes plus périphériques, échappant le plus souvent à l'examen du champ visuel des 10° centraux [92].

Les pratiques de dépistage doivent être adaptées. Bien qu'il ait été démontré que l'hydroxychloroquine traverse le placenta, aucun effet délétère sur le nouveau-né n'a été détecté [93].

D'autres antipaludéens peuvent provoquer une maculopathie : une toxicité à la fluméquine a été décrite avec des symptômes précoces, dès le troisième jour du traitement, conduisant à un décollement séreux du neuroépithélium maculaire bilatéral d'aspect jaunâtre [94].

Un dépistage oculaire avant le début du traitement et pendant le traitement doit inclure un champ visuel et une tomographie par cohérence optique (SD-OCT). L'électrorétinogramme multifocal peut être utile en complément ainsi que l'imagerie par autofluorescence du fond de l'œil. Le rythme et les examens de suivi sont adaptés aux facteurs de risque (tableau 6-12) du patient. La rétinopathie précoce est réversible si la posologie du médicament est réduite ou interrompue ; cependant, d'autres observations montrent une progression continue malgré l'arrêt du médicament [95, 96]. L'arrêt du médicament est la seule option si une toxicité est suspectée et doit être envisagée en accord avec le médecin, interniste ou rhumatologue (fig. 6-3, 6-4 et tableau 6-13).

THIORIDAZINE

La thioridazine est un antipsychotique dérivé de la phénothiazine. Un examen oculaire de routine avec évaluation du fond d'œil dilaté est nécessaire chez les patients recevant 600 mg/jour de thioridazine ou plus. Des symptômes de toxicité aiguë peuvent survenir suite à l'utilisation des doses très élevées généralement 3 à 8 semaines après le début du traitement. Ils comprennent une vision floue, une dyschromatopsie et une nyctalopie. L'acuité visuelle peut être normale ou réduite et la vision des couleurs est souvent anormale. Le champ visuel peut présenter des scotomes paracentraux ou annulaires irréguliers.

Tableau 6-12 – Médicaments entraînant des effets secondaires classés par type d'atteintes oculaires.

Lésions de la rétine et de l'épithélium pigmentaire	Lésions vasculaires	Œdème maculaire cystoïde	Rétinopathie crystalline	Uvéite	Autres
Chloroquine et dérivés Phénothiazines Pentosane polysulfate sodique Inhibiteurs de MEK Inhibiteurs du FGF Quinine sulfate Clofazimine Déféroxamine Ritonavir Agents alkylants Corticoïdes Iodate de sodium ou de potassium	Agents alkylants Contraceptifs oraux Interféron Tacrolimus Gemcitabine Méthamphétamine et cocaïne Alcaloïdes de l'ergot de seigle Phénylpropanolamine	Acide nicotinique Inhibiteurs de la polymérisation des microtubules (paclitaxel) Fingolimod Imatinib Glitazones Trastuzumab Niacine	Talc Ritonavir Tamoxifène Cathaxanthine Méthoxyflurane Nitrofurantoïne Fludarabine Indométacine	Inhibiteurs de point de contrôle (PD-1, CTLA-4) Inhibiteur de BRAF Rifabutine Cidofovir	Glycosides cardiaques Méthanol Inhibiteurs de 5-phosphodiestérase Alkyl nitrites

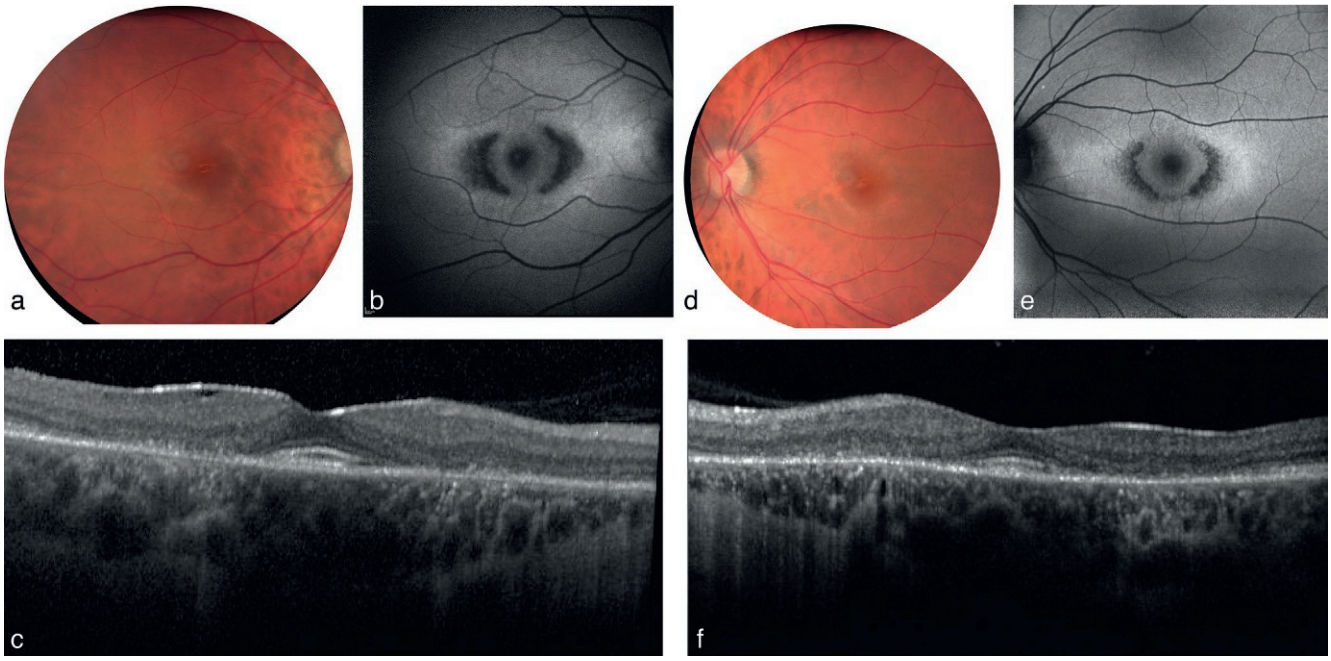


Fig. 6-3 ***Toxicité induite par l'hydroxychloroquine.***
Mme N., 41 ans, a débuté le plaquénil à l'âge de 15 ans à la dose de 400 mg/j pendant 23 ans. Aspect de maculopathie en œil de bœuf. **a, d.** Clichés couleur. **b, e.** Hypoautofluorescence périfovéolaire entourée d'une zone hyperautofluorescente. **c, f.** La tomographie par cohérence optique (OCT) montre une altération des couches rétiniennes externes périfovéolaire avec maintien de la zone ellipsoïde uniquement au niveau de la fovéa (signe de la soucoupe volante).
Remerciements au Dr M. Anjou et au Dr E. Bousquet, OphtalmoPôle, Paris.

En quelques semaines, une rétinopathie pigmentaire de type «poivre et sel» peut se développer de manière rapide. L'ERG montre un dysfonctionnement diffus des bâtonnets (et des cônes), qui peut revenir à la normale après l'arrêt du médicament, mais les anomalies pigmentaires de la rétine peuvent être irréversibles et peuvent suivre une progression après l'arrêt du traitement. Par conséquent, la reconnaissance précoce de ce tableau de toxicité rétinienne est très importante.

Des études histopathologiques ont montré que les phénothiazines comme la thioridazine se lient aux granules de mélanine de l'uvée et de l'EP pendant des mois. La toxicité primaire de l'uvée et de l'EP peut entraîner une perte secondaire de la choriocapillaire car une atrophie de l'EP a été notée dans les zones de perfusion choriocapillaire normale. D'autres études ont suggéré des mécanismes de stress oxydant [98].

■ DIGITALIQUES

La digitoxine et la digoxine ont été largement utilisées dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive et certaines arythmies. Les symptômes visuels associés à l'intoxication digitalique peuvent inclure une baisse d'acuité visuelle, une vision floue, des scotomes scintillants ou clignotants et des troubles importants de la vision des couleurs. La digoxine peut provoquer un «jaunissement» de la vision. Ces changements sont probablement dus à une toxicité directe des photorécepteurs. Les symptômes visuels sont réversibles lorsque la digoxine est arrêtée.

L'incidence et la gravité des symptômes semblent corrélées aux concentrations plasmatiques des médicaments. En cas d'intoxication digitalique, les troubles de la vision des couleurs sont fréquents et peuvent se produire avant, simultanément ou

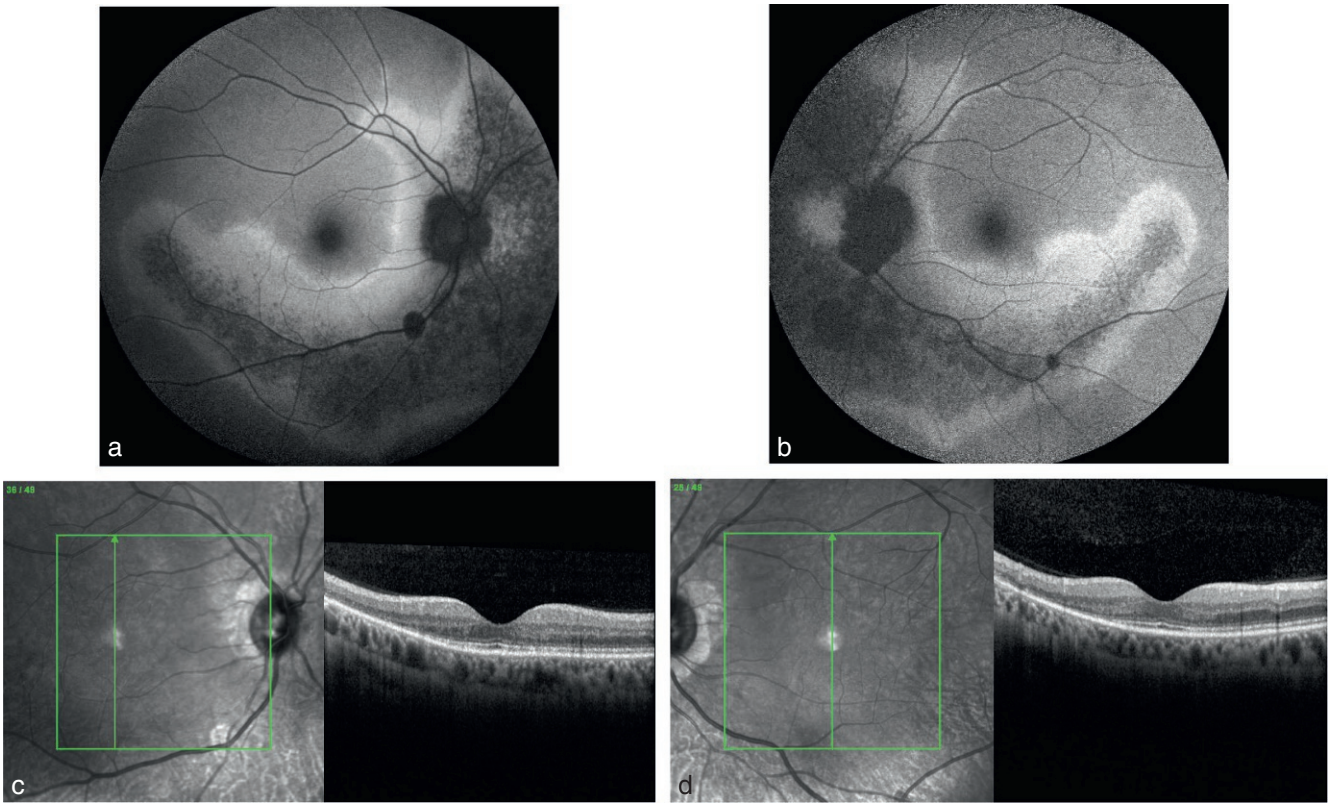


Fig. 6-4 ***Toxicité induite par l'hydroxychloroquine.***
Patient de 43 ans traité depuis 25 ans par plaquénil à la dose 400 mg/j pour un lupus, découvert lors d'un bilan pour insuffisance rénale et oligoarthropathie ; la dose cumulée est estimée à 5400 g. L'atteinte est péripapillaire et sous-maculaire bilatérale. Le patient est asymptomatique. a, b. Hypoautofluorescence périfovéolaire entourée d'une zone hyperautofluorescente des deux yeux péripapillaire et sous-maculaire. **c, d.** L'OCT montre une altération et un amincissement des couches rétiniennes externes périfovéolaires plus importants en région inférofovéolaire.
Remerciements au Pr Behar-Cohen, OphtalmoPôle, Paris.

Tableau 6-13 – Recommandations pour le dépistage de la rétinopathie à l'hydroxychloroquine (d'après [100]).

	Risque faible	Risque élevé
Posologie	< 6,5 mg/kg hydroxychloroquine (habituellement 400 mg/jour ou moins)	> 6,5 mg/kg hydroxychloroquine (habituellement > 400 mg/jour)
Durée d'utilisation	< 5 ans	> 5 ans
Habitus	Maigre ou IMC moyen	Surpoids, obésité, IMC élevé
Maladie rénale/ hépatique	Aucune	Présente
Maladie rétinienne concomitante	Aucune	Présente
Âge	< 60 ans	> 60 ans
Calendrier de suivi en l'absence de signes cliniques ou symptômes	20-29 ans : au moins une fois/an À partir de 30 ans : au moins 2 fois/an	Une fois/an

après le début de la symptomatologie cardiaque. Une fois la posologie diminuée ou le traitement digitalique interrompu, les symptômes visuels s'atténuent rapidement, généralement en plusieurs semaines.

■ CONTRACEPTIFS ORAUX

Bien que des études aient mis en évidence un risque potentiel d'occlusion veineuse et d'hémorragie rétinienne secondaires à la prise d'œstroprogestatifs, une étude récente de grande envergure incluant 205 304 femmes sous contraceptifs oraux et 755 462 personnes témoins n'a montré aucune augmentation du risque de survenue d'occlusion veineuse ou artérielle rétinienne [99].

■ AGENTS ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS

La toxicité rétinienne des AINS est rare [100], particulièrement décrite avec l'indométacine. Les lésions consistent en une diffusion pigmentaire de l'EP périfovéolaire, ainsi que de fines zones de dépigmentation autour de la macula. L'acuité visuelle, l'adaptation à l'obscurité et le champ visuel peuvent être altérés. Les symptômes régressent à l'arrêt du traitement, bien que les altérations pigmentaires de la rétine persistent. Une méta-analyse récente montre que le risque d'une potentielle aggravation de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) avec de l'aspirine à dose cardioprotectrice est très inférieur au bénéfice évident de la prise d'aspirine sur les risques d'accidents cardiovasculaires [101].

■ CLOMIFÈNE

Le citrate de clomifène est un médicament utilisé pour le traitement de l'infertilité. Ses effets indésirables comprennent un

trouble de la vision, non spécifique, et divers troubles entoptiques, y compris des éclairs lumineux, des scintillements, etc. Ces symptômes peuvent survenir quelques jours seulement après le début du traitement et disparaissent généralement en quelques jours après l'arrêt du traitement.

AGENTS ANTINÉOPLASIQUES

TAMOXIFÈNE

Le citrate de tamoxifène est un anti-œstrogène utilisé dans le traitement palliatif du carcinome du sein métastatique. La fréquence des EIO est comprise en 5 et 10 % ; mais à faibles doses (20 mg/j), la rétinopathie est rare (< 1 %) [102]. Les risques augmentent a des doses plus élevées avec une dose cumulée de 90 g. La régression des symptômes est d'autant plus lente et incomplète que la dose reçue aura été élevée. La rétinopathie est reconnue par la présence de dépôts jaunâtres réfringents et cristallins dans la région maculaire et périmaculaire, qui peuvent également s'étendre en périphérie. Sur le plan structural, on observe une cavitation des couches rétiniennes externes avec une perte focale de la lamination sans véritable œdème maculaire, qui présente des similarités avec les aspects tomographiques observés dans les télangiectasies maculaires de type 2 [103–105] (fig. 6-5). La patiente peut être asymptomatique ou constater une réduction de l'acuité visuelle. Un examen annuel semble suffisant. Si la rétinopathie est détectée chez des patientes asymptomatiques, le traitement peut être poursuivi. Son interruption doit être discutée en cas de baisse d'acuité visuelle.

CARMUSTINE

La carmustine (BCNU) peut présenter une toxicité oculaire chez certains patients. La toxicité rétinienne commence généralement dans les 2 à 14 semaines après le début des perfusions intra-artérielles de BCNU. Environ 65 % des patients développent des complications rétiniennes qui s'accompagnent d'une perte de vision. La toxicité rétinienne résultant de la perfusion carotidienne de BCNU est probablement liée à l'augmentation de la concentration du cytotoxique dans l'artère ophtalmique. Le mécanisme d'action toxique n'est pas identifié, mais pourrait être lié à une vascularite rétinienne avec ou sans obstruction vasculaire. Les effets rétinotoxiques des injections intracarotidiennes de BCNU peuvent être minimisés si on place le cathéter de perfusion au-delà de l'origine de l'artère ophtalmique [106].

INHIBITEURS DE MEK

Le binimétinib est un inhibiteur non compétitif réversible de l'activation du signal régulé par MEK1 (*mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1*) et MEK2. Dans une population traitée par binimétinib (inhibiteur de MEK) et encorafénib (inhibiteur de BRAF), on obtient une inhibition de la voie MAP-K qui conduit à une activité antitumorale, en particulier contre le mélanome. Malheureusement, les atteintes rétiniennes sont fréquentes [84]. Les manifestations cliniques surviennent dans les jours suivant le début du traitement. Un effet dose-dépendant sur l'épaisseur centrale de la rétine a été observé à l'OCT. Jusqu'à 65 % des patients recevant des inhibiteurs de MEK par voie orale présentent des décollements séreux rétiniens (DSR) bilatéraux transitoires (fig. 6-6 et 6-7). Dans la majorité des cas, les DSR sont multifocaux (77 %) avec au moins un DRS impliquant la fovéa (83 %). À la différence des DSR associés à la choriorétinopathie séreuse centrale, l'EP est intact et l'épaisseur de la choroïde ne montre pas des variations liées à la réabsorption du liquide. Parfois, il existe une baisse de l'acuité visuelle associée, mais elle est généralement modérée.

Un DSR asymptomatique ne relève pas d'indication d'interruption du traitement. En revanche, en cas de baisse de l'acuité visuelle, ou de retentissement de la qualité de vie (par exemple patient monophtalme), l'arrêt transitoire du traitement sera proposé jusqu'à résolution des symptômes. La fonction visuelle est rétablie à l'arrêt du traitement, mais des altérations peuvent persister dans certains cas [107]. Certains patients présentent simultanément une uvéite antérieure suggérant que le décollement est associé à un processus inflammatoire. Aucune anomalie n'est retrouvée à l'angiographie à la fluorescéine ou au vert d'indocyanine. Par ailleurs, des occlusions de la veine centrale de la rétine ont été décrites avec l'utilisation des inhibiteurs de MEK, nécessitant dans ces cas un arrêt transitoire ou définitif du traitement (tableau 6-14).

TAXANES

Les taxanes sont des anticancéreux qui agissent en bloquant la division cellulaire par désorganisation du fuseau mitotique et inhibition de la polymérisation des microtubules. Leurs effets sur le cytosquelette des cellules gliales de Müller, en particulier sur les cellules de Müller en Z de la macula, induisent un œdème maculaire par réduction des mécanismes de drainage. L'œdème maculaire est kystique, mais silencieux sur le plan angiographique avec absence totale de fuite du colorant (fig. 6-8). L'œdème est symptomatique et entraîne une baisse d'acuité visuelle. Il régresse spontanément à l'arrêt du traitement [108].

AUTRES ANTICANCÉREUX

- L'interféron α entraîne divers effets rétiniens, une rétinopathie ischémique, y compris la formation de taches cotonneuses, un œdème maculaire, une occlusion artériolaire et une hémorragie intrarétinienne. Les complications sont peu fréquentes et de pronostic variable. Rarement, une neuropathie optique ischémique antérieure aiguë complique le tableau, avec un risque accru lorsque l'interféron α est utilisé dans le cadre du traitement d'une hépatite C en association avec la ribavirine [109]. Aujourd'hui, les antiviraux spécifiques utilisés en cas d'hépatite C limitent ce risque.
- Le cisplatine et l'étoposide ont induit une toxicité rétinienne chez les adultes comme chez les enfants.
- Le trastuzumab expose au risque d'une ischémie rétinienne.
- Les inhibiteurs de la tyrosine kinase exposent au risque d'œdème maculaire.
- Les nitroso-urées et la cytosine-arabinoside peuvent induire des occlusions vasculaires rétiniennes.

Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (appelés aussi inhibiteurs de *checkpoint*) sont une forme d'immunothérapie utilisé dans le traitement de certains cancers. Les EIO secondaires sont rares, signalés chez environ 1 % des patients, et sont liés à une régulation positive du système immunitaire. Les effets secondaires les plus fréquemment signalés comprennent la sécheresse oculaire (1 à 24 %), l'uvéite (1 %) et la myasthénie avec atteinte oculaire. Ils surviennent généralement dans les semaines suivant le début du traitement et souvent en conjonction avec d'autres effets indésirables systémiques à médiation immunitaire. Une toxicité rétinienne a été décrite avec des signes cliniques d'uvéite ou de syndrome de type Vogt-Koyanagi-Harada (VKH).

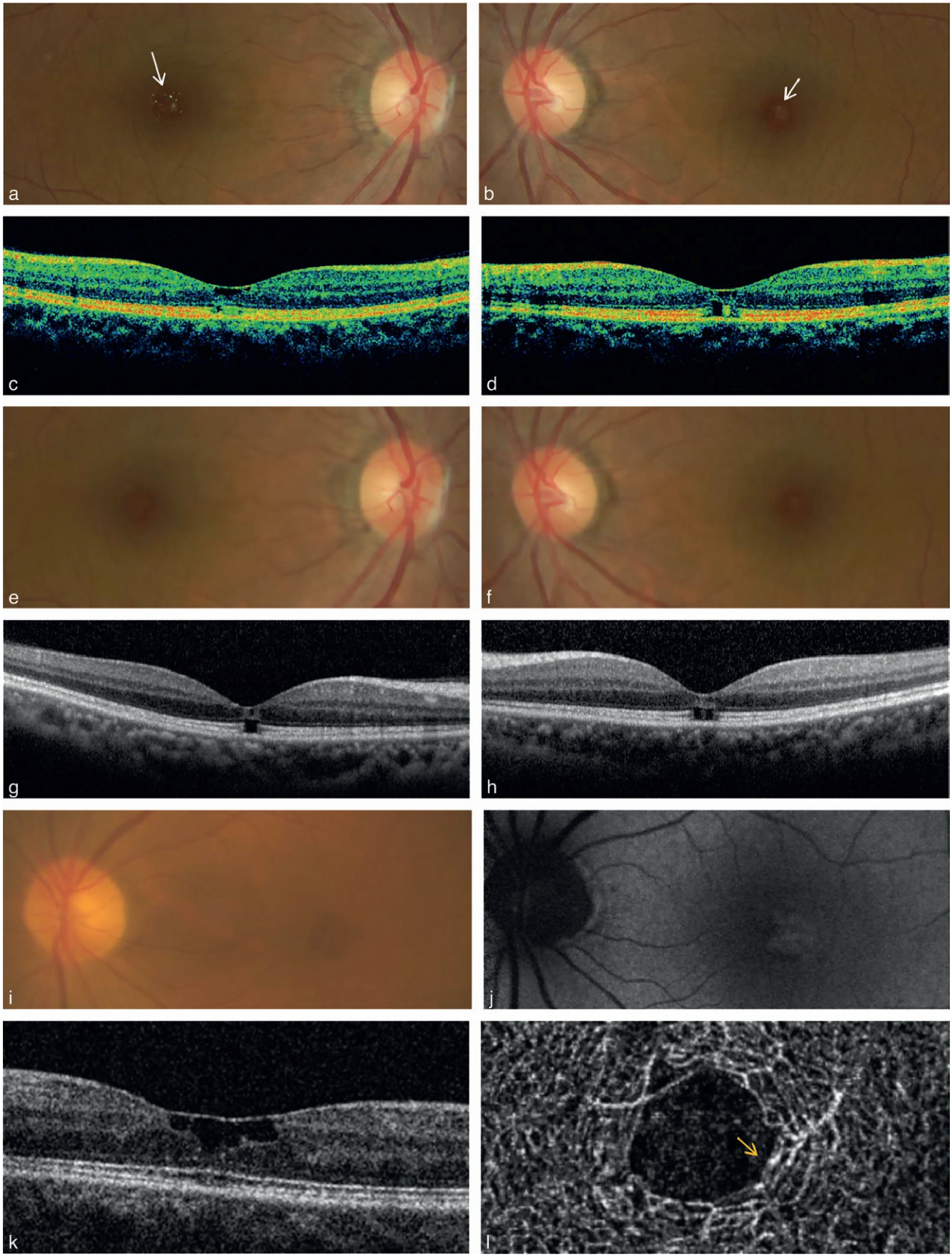


Fig. 6-5 **a-l.** ***Caractéristiques oculaires d'une patiente typique souffrant de rétinopathie due au tamoxifène.***
Elle avait terminé 5 ans de traitement par tamoxifène à faible dose, n'avait pas de symptômes visuels, avait un indice de masse corporelle (IMC) de 26,0 kg/m² et présentait une hyperlipidémie sous-jacente. Sa meilleure acuité visuelle corrigée initiale était de 20/30 dans les deux yeux. La photographie du fond d'œil montre des dépôts cristallins, œil droit (flèche) (**a**) et œil gauche (flèche) (**b**). L'OCT montre des cavitations fovéales avec des perturbations de la couche des photorécepteurs, œil droit (**c**) et œil gauche (**d**). Deux ans plus tard, les dépôts cristallins ne sont plus détectables sur les photographies du fond d'œil (**e, f**), mais les cavitations fovéales et les perturbations de la couche des photorécepteurs persistent sur les scans OCT, bien que la taille des cavitations ait légèrement diminué (**g, h**).
Source : Hyun-Ah K., Suhwan L., Kyu Sang E., Young HY. Prevalence and risk factors of tamoxifen retinopathy. Ophthalmology 2020; 127(4) : 555-7.

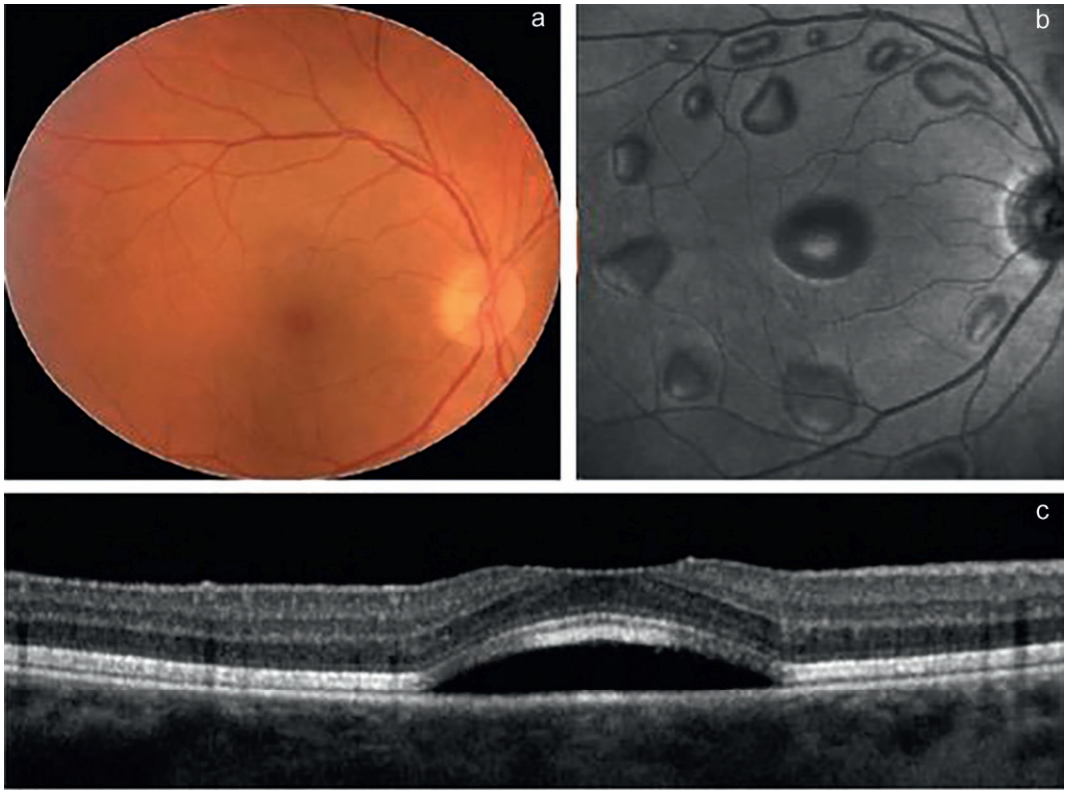


Fig. 6-6 **a-c.** ***Rétinopathie induite par les inhibiteurs de MEK.***
Remerciements au Dr E. Bousquet.

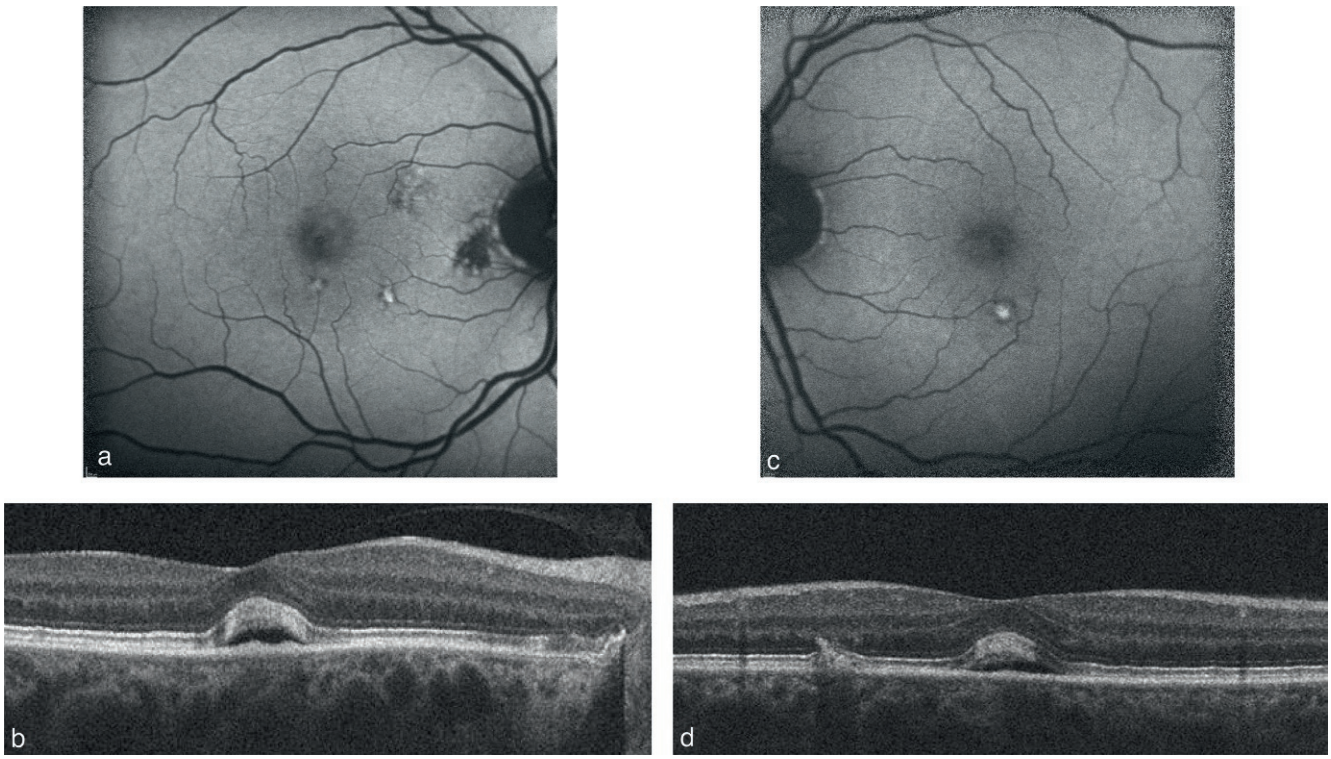


Fig. 6-7 **a-d.** ***Rétinopathie induite par les inhibiteurs de MEK.***
Remerciements au Dr E. Bousquet.

Tableau 6-14 – Atteintes oculaires des inhibiteurs de MEK et conduite à tenir.

Atteintes oculaires	Conduite à tenir
Décollement du neuroépithélium symptomatique (grade 2 ou 3)	Le binimétinib doit être interrompu jusqu'à 2 semaines et le contrôle ophtalmologique doit être répété, y compris l'acuité visuelle – En cas de retour à un grade 0 ou 1, le binimétinib doit être repris à la même dose – En cas de retour à un grade 2, le binimétinib doit être repris à une dose inférieure – En l'absence de retour à un grade 2, le binimétinib doit être définitivement arrêté
Décollement du neuroépithélium (grade 4) associé à une réduction de l'acuité visuelle (grade 4)	Le binimétinib doit être définitivement arrêté
Occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR)	Le binimétinib doit être définitivement arrêté

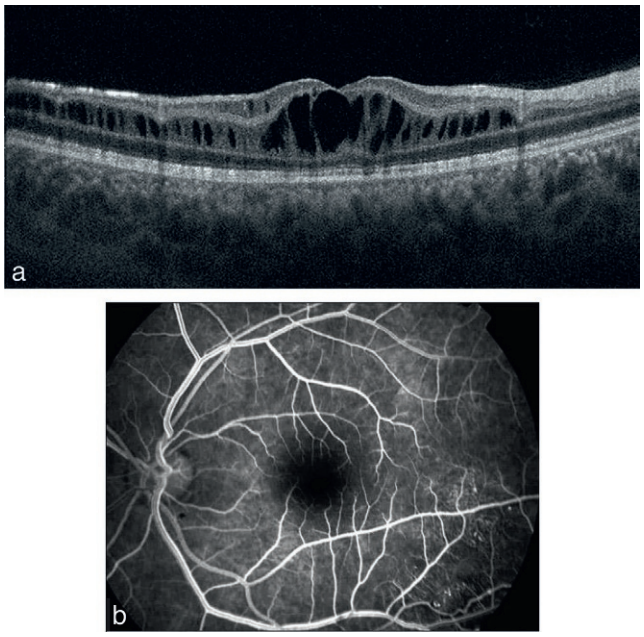


Fig. 6-8 ***SD-OCT montrant un œdème maculaire cystoïde (a) sans diffusion du colorant en angiographie à la fluorescéine (b).***
Remerciements au Pr F. Behar-Cohen.

■ VIGABATRINE

La vigabatrine est un anticonvulsivant qui augmente sélectivement l'acide gamma-aminobutyrique cérébral et rétinien [110]. Elle peut conduire à un rétrécissement du champ visuel dû à une toxicité au niveau des photorécepteurs et des cellules ganglionnaires, comme le montre l'amincissement de la RNFL (*retinal nerve fiber layer*), utilisée comme méthode de dépistage de la toxicité rétinienne [111, 112]. Le rétrécissement du champ visuel est bilatéral, souvent asymptomatique, mais on note une perte de champ périphérique avec épargne temporale et maculaire. La perte de champ se produit chez 30 % à 50 % des patients et semble être irréversible dans la plupart des cas. L'acuité visuelle et la vision des couleurs peuvent également être affectées. Les symptômes peuvent se développer en plusieurs mois ou plusieurs années après le début du traitement. Un examen, au moins annuel, du champ visuel pendant 5 ans est justifié.

■ FINGOLIMOD

Le fingolimod est un agoniste du récepteur de la sphingosine-1-phosphate utilisé dans la sclérose en plaques. Il a des effets indésirables sur la fonction de la barrière vasculaire-endothéliale, compromettant ainsi potentiellement la barrière hématorétinienne. L'œdème maculaire associé au fingolimod peut provoquer une vision floue, une distorsion et une altération de la vision proche, rapportée chez 4 % des patients [113]. Une évaluation ophtalmologique avec OCT doit être effectuée avant l'introduction du médicament et 3 à 4 mois après son introduction. Par la suite, un dépistage annuel des patients asymptomatiques est recommandé. Les patients présentant un œdème maculaire associé au fingolimod ne doivent pas systématiquement arrêter leur traitement en raison du risque de poussée de la sclérose en plaques.

■ ISOTRÉTINOÏNE

L'isotrétinoïne, ou acide 13-cis-rétinoïque, est largement utilisée pour traiter l'acné. Elle peut induire une nyctalopie avec diminution réversible de la vision des couleurs, une altération de l'adaptation à l'obscurité, avec ou sans excès de sensibilité à l'éblouissement. Une fois le traitement médicamenteux interrompu, l'amélioration de la fonction rétinienne doit être surveillée. Les études n'ont cependant pas montré de toxicité du médicament sur la rétine [114].

■ CORTICOÏDES

Les corticoïdes systémiques ont été associés à la survenue, la prolongation, l'exacerbation et aux récidives de choriorétinopathie séreuse centrale (CRSC) (tableau 6-15) [115]. La CRSC a également été décrite suite à l'administration nasale, péridurale, intra-articulaire, cutanée et péri-oculaire de corticoïdes. En revanche, l'implication des stéroïdes intraoculaires dans la survenue de la CRSC reste à démontrer.

Tableau 6-15 – Posologies recommandées des différents types de corticoïdes.

Voie d'administration	Type de corticoïde	Dose
Orale	Prednisolone	5-60 mg/jour
	Prednisone	10-80 mg/jour
Intraveineuse	Bétaméthasone	10 mg/jour
	Méthylprednisolone	16-1000 mg/jour
Intravitréenne	Triamcinolone acétonide	4 mg/0,1 ml
Épidurale	Triamcinolone acétonide Méthylprednisolone acétate	2 ml 40-120 mg
Péri-oculaire	Triamcinolone acétonide	1,0 ml (40 mg/ml)
Cutanée	Mométasone furoate 0,1 % Bétaméthasone + calcitriol	0,1 % (mométasone furoate pommade) NA
Intra-articulaire	Triamcinolone acétonide	1-2 ml (40-80 mg)
Intranasale	Fluticasone propionate Béclométasone	NA

La CRSC induit par les stéroïdes a moins de prédilection masculine que la CRSC idiopathique et a fréquemment une présentation bilatérale et atypique.

DÉFÉROXAMINE ET AUTRES CHÉLATEURS DU FER

Le mésylate de déféroxamine (DFO), chélateur du fer, est utilisé pour traiter l'hémosidérose. La DFO a une forte affinité pour le fer ferrique. Sa toxicité oculaire se manifeste par une perte visuelle et des défauts de la vision des couleurs. L'examen par autofluorescence du fond d'œil met en évidence une incidence de 9 % d'anomalies rétiniennes, qui ont été classées, en fonction de leur gravité, comme étant minimes, focales, en plaques et mouchetées, associées à une détérioration de l'acuité visuelle. Des lésions à type de dystrophie pseudovitelliforme ou de *pattern dystrophy* ont été rapportées.

La rétinopathie semble être un effet secondaire de classe médicamenteuse puisqu'elle a aussi été rapportée avec le déférasirox. Des examens ERG répétés avec un ERG multifocal ont été utilisés pour le suivi des patients souffrant de maculopathie afin d'enregistrer les changements fonctionnels. L'arrêt du traitement permet une stabilisation lente des lésions qui peut prendre plusieurs mois.

THIAZOLIDINEDIONES

Les thiazolidinediones, telles que la pioglitazone, ont été associées à une aggravation de l'œdème maculaire diabétique, en particulier chez les patients atteints de rétinopathie diabétique préexistante. Toutefois, ces médicaments ne sont pas commercialisés en France.

POLYSULFATE DE PENTOSAN SODIQUE

Le polysulfate de pentosan sodique (PPS) a été initialement approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) en 1998 pour le traitement symptomatique de la cystite interstitielle. Le PPS a récemment été associé à une maculopathie toxique, rapportée pour la première fois en 2018 par Pearce et al. Elle est décrite comme une hyperpigmentation paracentrale dans la couche de l'EP avec des dépôts vitelliformes environnants, des dépôts sous-rétiniens jaunes et une atrophie parafovéale parcellaire de l'EP.

Une étude rétrospective de cohorte appariée réalisée par Jain et al. a recherché une association dans une grande cohorte nationale et a trouvé que l'exposition aux PPS était associée à un diagnostic de maculopathie atypique et de DMLA lors du suivi de 7 ans [116]. Les symptômes visuels et la progression semblent se poursuivre après l'arrêt du traitement. Les mécanismes sont peu compris ; il pourrait s'agir d'une accumulation du médicament dans les cellules de l'EP. Les auteurs émettent l'hypothèse que la toxicité du médicament endommage principalement la choriocapillaire, ce qui entraîne ensuite les changements et l'atrophie de l'EP observés. Compte tenu de l'association possible entre le PPS et la maculopathie toxique, il est recommandé de peser les risques et les avantages de l'utilisation du PPS, ainsi que d'effectuer des examens ophtalmologiques de dépistage réguliers [117, 118] (fig. 6-9).

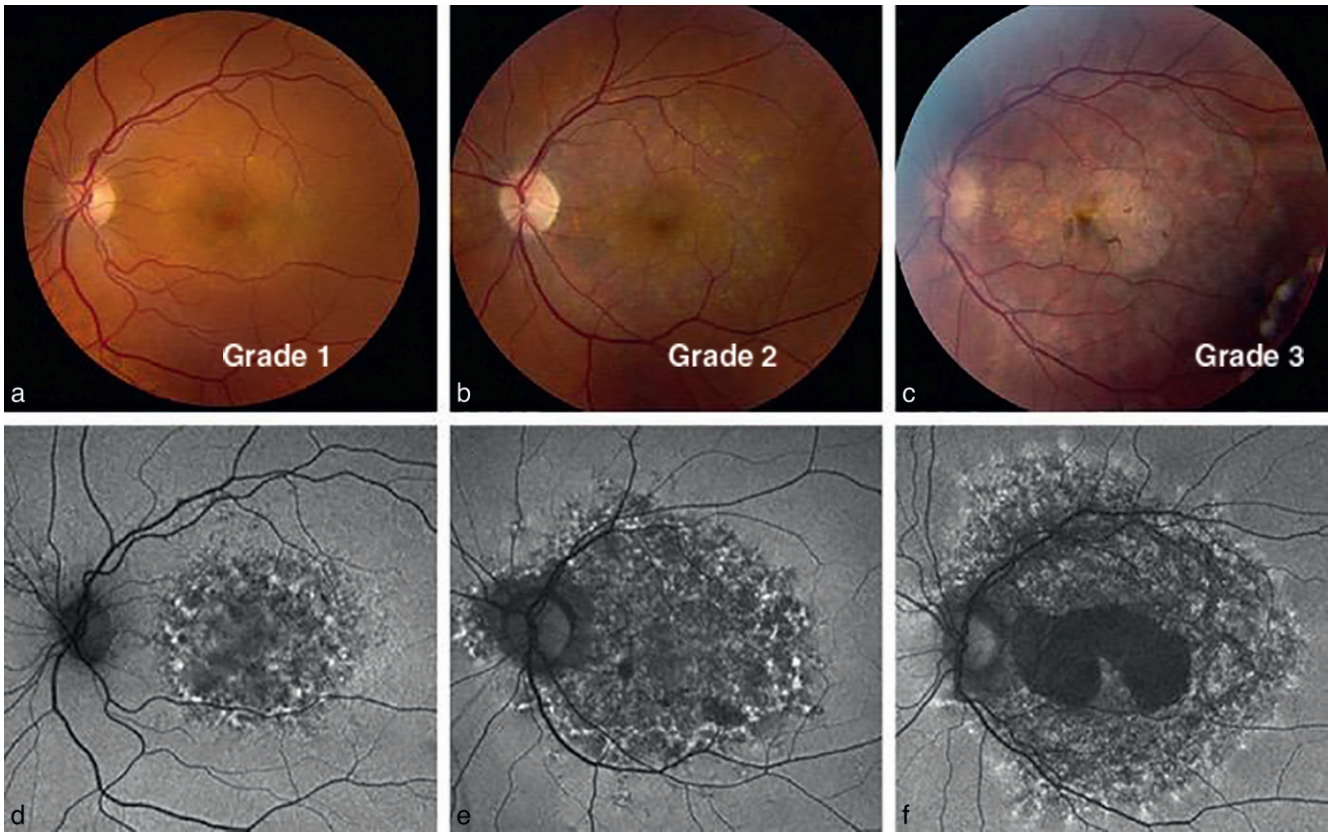


Fig. 6-9 ***Rétinopathie induite par le pentosane polysulfate sodique (PPS).***
Images du fond d'œil de la maculopathie de PPS. Images du fond d'œil de l'œil gauche de trois sujets triés par gravité de la maladie : un sujet présentant une maladie de grade 1 à gauche (**a, d**), un sujet présentant une maladie de grade 2 au milieu (**b, e**) et un sujet présentant une maladie de grade 3 à droite (**c, f**). **a-c.** Photographies du fond d'œil en couleur montrant que tous les yeux présentent des modifications pigmentaires maculaires, notamment des amas de pigments au milieu d'un fond de dépôts sous-rétiniens jaunâtres dans les yeux les plus légers et une atrophie de l'épithélium pigmentaire menaçant le centre dans les cas graves (**c**). **d-f.** Images d'autofluorescence du fond d'œil montrant des zones assez bien délimitées d'hyper- et d'hypoautofluorescence irrégulières impliquant le pôle postérieur. Une atrophie de l'épithélium pigmentaire rétinien menaçant le centre peut être notée dans les cas graves (**f**).
Source : Lyons RJ, Brower J, Jain N. Visual function in pentosan polysulfate sodium maculopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci 2020 ; 61(13) : 33. Reproduit avec l'aimable autorisation du Dr Nieraj Jain.

Médicaments affectant le nerf optique

Certains médicaments peuvent induire une neuropathie optique avec une diminution bilatérale de l'acuité visuelle et de la sensibilité aux couleurs. On observe ce type de pathologie avec l'utilisation d'agents antimicrobiens, comme le linézolide et l'éthambutol, des médicaments antiarythmiques, comme l'amiodarone, ou ceux utilisés pour traiter les troubles de l'érection (sildénafil). Dans la plupart des cas, la gravité des effets est liée à la durée du traitement, à la dose utilisée et à la susceptibilité individuelle. L'arrêt du médicament peut conduire à la résolution des symptômes, mais le risque rend obligatoire un suivi étroit des patients (tableau 6-16).

ÉTHAMBUTOL

Ce traitement de la tuberculose peut provoquer une neuropathie optique [119]. Les facteurs de risque comprennent des doses plus élevées, une utilisation prolongée, une fonction rénale altérée et un traitement anti-VIH concomitant. L'incidence globale de la neuropathie optique induite par l'éthambutol est d'environ 1 %, en corrélation avec la posologie. Parmi les patients recevant une dose élevée (15 à 25 mg/kg/jour), l'incidence rapportée est de 5 % à 6 % en cas de traitement de plus de 2 mois. Le déficit de la vision des couleurs est probablement l'indicateur le plus sensible de la neuropathie optique à l'éthambutol et peut se produire avant même que l'acuité visuelle et les champs visuels ne soient affectés.

Si la toxicité oculaire n'est pas reconnue précocement, le médicament peut causer une perte définitive de la vision, en particulier chez les patients âgés quand la posologie est élevée. Cependant, en général, il y a récupération après plusieurs mois ou années suivant l'arrêt du médicament. La toxicité oculaire de l'éthambutol doit être surveillée de près pendant tout traitement et après son arrêt [120]. Dans de rares cas, l'éthambutol peut provoquer des lésions rétiniennes : hémorragies et œdème maculaire. L'isoniazide a également provoqué des névrites optiques [121].

Tableau 6-16 – Médicaments pouvant affecter le nerf optique.

Médicament	Effet indésirable
Éthambutol	Névrite optique (chloramphénicol et AINS peuvent induire une papillite)
Linézolide	
Isoniazide (rare)	
Chloramphénicol	
Tamoxifène	
AINS	
Contraceptifs oraux (rare)	
Amiodarone	Neuropathie optique/ atrophie optique
Méthotrexate	
Vigabatrine	
Corticoïdes	Hypertension intracrânienne
Tétracyclines (dont minocycline, doxycycline)	
Nitrofurantoïne	
Vitamine A (rétinoïdes, y compris l'isotrétinoïne)	
Contraceptifs oraux	
Inhibiteurs de la PDE-5 (sildénafil)	Neuropathie optique ischémique non artéritique
Sumatriptan	
Amiodarone	

AMIODARONE

L'incidence de la neuropathie optique induite par l'amiodarone est d'environ 2 % [122]. L'apparence du nerf optique est caractérisée par un gonflement du disque avec ou sans hémorragies péripapillaires. L'amiodarone accroît le risque de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NAION). Les facteurs de risque sont l'âge (> 50 ans), l'hypertension artérielle, le diabète, l'hypercholestérolémie, le tabagisme. Cette neuropathie est caractérisée par un début insidieux, d'évolution lente ; elle est bilatérale avec une perte de vision qui tend à se stabiliser. Une fois le traitement médicamenteux arrêté, les défauts d'acuité visuelle et de champ visuel peuvent s'améliorer. Les patients doivent subir un examen ophtalmologique de base avant de commencer le traitement par amiodarone, puis tous les 6 mois.

Syndrome de *pseudotumor cerebri*

Un syndrome de pseudotumeur cérébrale ou *pseudotumor cerebri* (PTC) peut survenir après traitement à des posologies usuelles de divers médicaments [123], comme la minocycline. Les symptômes apparaissent quelques semaines ou mois après le début du traitement. Ils associent des céphalées, des obscurcissements visuels transitoires et de la diplopie à un œdème papillaire qui peut persister jusqu'à un an après l'arrêt du traitement. Des altérations campimétriques définitives ont été décrites. Il semble que la minocycline soit davantage un facteur précipitant qu'une cause dans le syndrome de PTC [36].

D'autres agents thérapeutiques comme les corticoïdes, les contraceptifs, le carbonate de lithium, la ciclosporine, la quiétapine, l'isotrétinoïne, la lévofloxacine, le méthotrexate ou la lévothyroxine ont fait l'objet de rapports sur leur risque de déclencher un PTC.

6.2. Toxicité oculaire des médicaments ophtalmologiques

F. Chast

L'essentiel

➤ Tout médicament, même appliqué localement sur la surface oculaire ou injecté dans ou autour de l'œil, peut induire des effets toxiques et allergiques.

➤ Alors que certains effets aigus sont bruyants, des effets indésirables au long cours peuvent réduire l'observance des traitements ou passer inaperçus pendant des années avant qu'une complication sévère ne survienne.

➤ La toxicité des conservateurs n'est pas la seule en cause.

➤ L'arrêt de tout traitement permet parfois de sortir de situations complexes dans lesquelles des effets toxiques d'un ou de plusieurs médicaments interfèrent avec la pathologie sous-jacente.

Introduction

Des effets indésirables locaux traduisent une hypersensibilité ou une toxicité locale des médicaments administrés au niveau des tissus oculaires. La prescription de ces médicaments doit être précédée d'un interrogatoire des patients afin de documenter d'éventuels antécédents d'intolérance. Si un profil allergique est identifié par l'anamnèse ou l'examen, des schémas thérapeutiques alternatifs doivent être retenus et les patients doivent être informés des risques d'effets indésirables locaux, en grande majorité bénins, des médicaments qui leur sont prescrits.

À la suite de l'administration d'un collyre, les patients peuvent identifier, à tort, une douleur (picotements, brûlure, démangeaison, etc.) comme une réponse toxique ou allergique. Les symptômes sont, très majoritairement, transitoires (quelques minutes) et n'apparaissent plus au bout de quelques administrations. Néanmoins, dans la mesure où de nombreuses préparations ophtalmiques commerciales contiennent du chlorure de benzalkonium, la prudence doit être de mise. On sait que ce conservateur peut entraîner une toxicité locale qui se manifeste progressivement par la constitution d'une kératite ponctuée superficielle, accompagnée d'irritations, de brûlures ou de picotements (voir chapitre 6.3). C'est la raison pour laquelle depuis 1990, le développement de collyres sans conservateurs est un devenu un objectif, pour ne pas dire un impératif.

De nombreuses classes thérapeutiques sont «à risque», notamment celles qui justifient un traitement au long cours, par exemple les collyres hypotonisants. Certaines circonstances comme l'automédication peuvent conduire à des situations dangereuses. Ainsi, certaines kératites peuvent survenir à la suite de l'utilisation prolongée d'un collyre anesthésique pour soulager une douleur associée à une lésion cornéenne. Des cataractes sous-capsulaires postérieures peuvent se développer après l'administration topique au long cours de corticoïde.

Les gels et pommades ophtalmiques (lubrifiants, gels antimicrobiens ou antiglaucomateux, etc.) peuvent entraîner, en raison de la nature de l'excipient, des difficultés transitoires en matière d'acuité visuelle. Même si la réduction de l'acuité visuelle n'est que temporaire, cet effet peut être gênant et peut entraîner un déficit d'observance du traitement. Quant aux réactions d'hypersensibilité (conjonctivite ou kératite), les médicaments en cause sont le plus souvent des antibiotiques (allergie) ou des conservateurs.

Les effets toxiques sont nombreux et divers. Ils peuvent toucher tous les tissus de l'œil.

- *Cornée*. Les atteintes cornéennes sont fréquentes lors de traitements par les fluoroquinolones. La ciprofloxacine, l'ofloxacine, la gatifloxacine et la moxifloxacine sont fréquemment prescrites en première ligne de traitement de kératite bactérienne et peuvent précipiter pour former de fins dépôts sur la cornée [124, 125]. Les processus infectieux peuvent impliquer des irrégularités épithéliales de la cornée et un moindre balayage des larmes, à l'origine de changements du pH du film lacrymal et conduisant à la précipitation de cristaux de l'antibiotique [126]. Aux stades précoces, l'arrêt du traitement par l'agent en cause est souvent suffisant, mais il est parfois nécessaire de recourir à un grattage cornéen, à une photokératectomie thérapeutique au laser Excimer, voire à une greffe de cornée. On note aussi des cas analogues après traitement par la cyclosporine [127] ou la dexaméthasone [128].
- *Conjonctivite*. Les conjonctivites toxiques peuvent, parfois, se superposer à l'infection ou à la réaction allergique, et la toxicité d'un médicament peut alors compliquer le diagnostic. Les patients affectés se plaignent fréquemment d'une sensation désagréable, mais les démangeaisons ne sont pas le symptôme le plus courant, sauf si l'allergie fait partie du tableau clinique global. Les patients ont souvent des antécédents. Les conservateurs (notamment le chlorure de benzalkonium) sont une cause fréquente de conjonctivite toxique, comme certains antibiotiques tels que la gentamicine et la tobramycine. C'est également le cas des antiviraux. Lorsqu'un agent spécifique ne peut pas être identifié, l'investigation de l'environnement du patient est déterminante pour identifier une étiologie (notamment les agents chimiques de l'environnement). L'éviction (abandon du collyre en cause) est le seul moyen permettant de réduire l'atteinte de la conjonctivite.

• *Choroïde*. Elle joue un rôle important dans diverses pathologies oculaires et la qualité de la vascularisation rétinienne. Une revue récente a permis d'évaluer l'impact de diverses classes de médicaments topiques sur la choroïde. Les mydriatiques/cycloplégiques, les hypotonisants oculaires, etc. sont associés à une augmentation significative de l'épaisseur de la choroïde qui peut être liée à l'augmentation du flux de l'humeur aqueuse vers la choroïde, favorisant ainsi le flux sanguin [129].

Anesthésiques locaux

Lorsqu'ils sont utilisés aux doses recommandées, les anesthésiques locaux topiques ne provoquent que rarement des réactions locales sévères.

L'utilisation oculaire topique d'anesthésiques locaux peut conduire à des réactions locales allergiques ou toxiques de la cornée, de la conjonctive ou des paupières. Il n'est pas rare que les anesthésiques topiques comme le bénoxinate (Cébésine®, Oxybuprocaïne®) et la tétracaïne (Tétracaïne®) provoquent de légers picotements ou brûlures après instillation, mais cela ne dure pas et ne nécessite pas de traitement spécifique autre que le réconfort du patient.

Dans certains cas, en particulier chez les patients âgés de plus de 50 ans, une desquamation localisée ou diffuse de l'épithélium cornéen peut néanmoins survenir. Cette réaction épithéliale consiste en une kératite ponctuée superficielle et résulte de l'exposition et de l'instabilité du film lacrymal, des clignements moins fréquents, et d'une augmentation de l'évaporation des larmes. La kératite ponctuée peut apparaître dans les 5 à 30 minutes après l'instillation. Bien qu'elle soit généralement bénigne, une kératite diffuse, nécrosante, avec un œdème stromal de la cornée a été décrite [130]. Les épithéliopathies sévères pouvant être médiées par une hypersensibilité allergique ; il est évident qu'un anesthésique alternatif doit être utilisé lors des consultations ultérieures.

Les anesthésiques locaux sont « à risque » lorsqu'ils sont pris en automédication. Dans de trop nombreux cas, on peut observer des kératites infiltrantes sévères et même une dégradation fonctionnelle totale en raison du mésusage de l'anesthésique [131]. L'utilisation prolongée d'anesthésiques, même pendant quelques jours, peut conduire à la perte de l'épithélium cornéen et freiner voire inhiber la cicatrisation épithéliale. La perte des microvillosités épithéliales entraîne une instabilité du film lacrymal et accroît la vitesse de rupture du film, ce qui aggrave l'effet desséchant de la diminution du clignement induite par l'anesthésie ou l'hypoesthésie. Au fur et à mesure de la progression de la maladie, des manifestations plus profondes peuvent inclure un œdème stromal avec déformation de la membrane de Descemet, des infiltrations disciformes dans le stroma cornéen, des dépôts cornéens, une uvéite antérieure, un hypopyon et un hyphéma. On peut également retrouver un œdème des paupières, une hyperhémie conjonctivale, une hypertrophie papillaire, un écoulement mucopurulent et une néovascularisation cornéenne [132].

Bien que le syndrome puisse être aisément traité une fois la cause connue, sa reconnaissance peut être retardée. Outre l'arrêt de l'anesthésique topique, clé de la prise en charge, le traitement consiste à prescrire un cycloplégique. La douleur doit être contrôlée par l'emploi d'un antalgique per os.

Cycloplégiques

ATROPINE, HOMATROPINE, SCOPOLAMINE

Les effets toxiques oculaires des cycloplégique comprennent les phénomènes d'irritation directe par le collyre lui-même, les dermatites de contact et le risque de glaucome à angle fermé. La réaction allergique à l'atropine implique généralement les paupières et se manifeste comme un érythème avec prurit et œdème. Des conjonctivites papillaires et une kératite allergique ont également été signalées. En général, l'atropine topique (Atropine® 0,3, 0,5, 1 %) ainsi que d'autres anticholinergiques augmentent le risque de fermeture d'angle des patients atteints de glaucome. Cependant, le risque d'induire une fermeture d'angle dans des yeux sans antécédent d'épisode aigu est faible. Les patients atteints de glaucome à angle ouvert peuvent présenter une élévation variable de la pression intraoculaire (PIO), liée non au degré de mydriase mais plutôt à une diminution de l'écoulement de l'humeur aqueuse.

CYCLOPENTOLATE (SKIACOL®)

Comme avec les autres anticholinergiques, l'effet secondaire le plus fréquent est un picotement transitoire lors de l'instillation initiale. Les réactions allergiques au cyclopentolate sont assez rares et peuvent ne pas être reconnues par le praticien. Cependant, plusieurs cas de rougeur et d'inconfort ont été rapportés et parfois, même, une éruption faciale peut se développer en quelques minutes à quelques heures. Le cyclopentolate appliqué localement peut également augmenter la PIO chez les patients atteints de glaucome primitif à angle ouvert, et peut précipiter une crise de glaucome aigu chez les patients à angles étroits.

TROPICAMIDE (MYDRIATICUM®)

Le tropicamide peut produire des picotements transitoires lors de l'instillation. Comme les autres mydriatiques-cycloplégiques, il peut provoquer une augmentation de la PIO, qu'il convient de surveiller.

HYPOTENSEURS OCULAIRES

Il s'agit d'une classe thérapeutique hétérogène, mais certains effets indésirables sont communs. Une enquête européenne multicentrique a révélé que les patients atteints de glaucome ressentent, lors de l'administration de leur traitement, des picotements et des brûlures pour 47,5 %, une sensation de corps étranger pour 41,9 % et une sensation de sécheresse oculaire pour 34,9 %. C'est souvent la présence d'un conservateur qui est la cause de ces effets, puisque le passage à des collyres sans conservateur réduit les symptômes chez près de la moitié des patients [133].

Chaque famille de médicaments a des effets indésirables potentiels spécifiques sur la cornée et la surface oculaire. Les analogues de prostaglandines sont associés à la fois à une prévalence et à une gravité plus élevée du dysfonctionnement obstructif des glandes de Meibomius [134]. Les bêta-bloquants agissent sur les récepteurs bêta-adrénergiques de la glande lacrymale et réduisent le renouvellement basal des larmes [135, 136].

Le timolol modifie la composition du mucus du film lacrymal et provoque également une coloration accrue de la cornée et de la conjonctive au bout de 1 mois de traitement [137]. Le tartrate de brimonidine, un agoniste alpha-adrénergique couramment utilisé, présente un risque significativement plus élevé d'allergie oculaire par rapport à d'autres médicaments topiques et peut prédisposer les patients à une allergie oculaire en lien avec d'autres collyres antiglaucomateux [138]. Le dorzolamide, inhibiteur de l'anhydrase carbonique, peut induire une augmentation de l'épaisseur de la cornée [139].

ANALOGUES DE PROSTAGLANDINES

Au cours des 25 dernières années, les analogues des prostaglandines sont devenus une option thérapeutique de première ligne dans la prise en charge du glaucome et de l'hypertension oculaire. Bien que leur balance bénéfice/risque ait été largement étudiée à court terme, on en sait moins sur leur innocuité à très long terme [140].

LATANOPROST (XALATAN®)

Parmi les effets secondaires du latanoprost, le plus remarquable d'entre eux est l'assombrissement de la couleur de l'iris, qui se produit chez environ 5 % à 20 % des patients et peut se développer dès la 4e semaine de traitement, mais généralement plusieurs mois après le début du traitement. Seuls les iris de couleur hétérogène ont tendance à manifester une pigmentation accrue, au cours de laquelle l'iris devient uniformément plus foncé. Ces iris sont généralement vert-brun ou bleu/gris-brun. Au fil du temps, la pigmentation brune s'étend vers la périphérie, donnant à l'iris une coloration uniformément foncée. Les iris colorés de manière uniforme en bleu, gris, vert ou brun semblent moins susceptibles de subir cette modification de coloration. En revanche, le changement de couleur des yeux est permanent même après l'arrêt du traitement.

L'évolution de la pigmentation est liée à une augmentation de la concentration de mélanine dans les mélanocytes et non à une augmentation du nombre de mélanocytes. Une augmentation de la pigmentation de la peau des paupières est également possible, plusieurs mois après le début du traitement par latanoprost, mais régresse habituellement lors de l'interruption du traitement. Par ailleurs, l'administration de latanoprost peut provoquer des anomalies de croissance des follicules pileux se traduisant par une hypertrichose. On note une augmentation du nombre, de la longueur, de l'épaisseur, de la courbure et de l'assombrissement des cils, d'autant plus visible en cas de traitement d'un seul côté. On note également une croissance de poils en forme de cils dans les zones adjacentes à la répartition normale de l'implantation des cils. Bien que l'hypertrichose soit bénigne, elle peut représenter un souci esthétique. Par ailleurs, le latanoprost peut produire une légère hyperhémie conjonctivale, généralement sans signification clinique, mais qui peut représenter une gêne pour certains patients, entraînant ainsi une non-observance du traitement. Plus rarement, certains patients développent une réaction allergique ou une irritation au latanoprost, nécessitant l'arrêt du médicament. Le traitement par latanoprost peut aussi être associé au développement d'un œdème maculaire cystoïde.

TRAVOPROST (TRAVATAN®)

Les évaluations relatives à l'innocuité du travoprost ont porté sur l'acuité visuelle, le diamètre de la pupille, la couleur de l'iris, la PIO et l'hyperhémie conjonctivale [141]. Les événements indésirables observés sont généralement légers à modérés et disparaissent à l'arrêt du traitement. Les effets indésirables observés avec le latanoprost peuvent survenir avec un traitement par travoprost. L'hyperhémie conjonctivale induite par le travoprost est cliniquement peu significative, mais généralement supérieure à celle observée avec le latanoprost.

BIMATOPROST (LUMIGAN®)

Les effets indésirables locaux induits par le bimatoprost sont voisins de ceux du latanoprost et du travoprost, notamment pour ce qui concerne les modifications pigmentaires (permanentes) de l'iris et des tissus péri-orbitaires (paupières) [142]. L'hyperhémie conjonctivale est l'effet le plus fréquemment associé au traitement par le bimatoprost, dans les 6 semaines qui suivent le début du traitement, mais des cas très précoces ont été observés. On note également un fréquent prurit oculaire.

BÊTA-BLOQUANTS

TIMOLOL (TIMOPTOL®)

Le timolol peut provoquer une réaction allergique locale qui se manifeste par une blépharoconjonctivite, avec érythème et œdème des paupières. La réaction peut survenir dès le premier mois de traitement. La gestion peut inclure le passage à un autre β-bloquant ou à une autre classe d'hypotonisant. L'administration des β-bloquants par voie topique peut induire une diminution significative de la sensibilité cornéenne, mais le timolol n'est pas le plus «anesthésique» des β-bloquants. Chez certains patients, le timolol peut induire une kératite ponctuée superficielle. En cas de chronicisation, celle-ci peut se transformer en épithéliopathie et être aggravée par des érosions épithéliales cornéennes. Le timolol peut réduire le flux lacrymal, le temps de rupture du film lacrymal et donc provoquer une sécheresse oculaire. Toutefois, aucun des β-bloquants couramment utilisés, y compris le timolol, ne semble perturber la cicatrisation des plaies épithéliales cornéennes.

LÉVOBUNOLOL (BÉTAGAN®)

Le lévobunolol a sensiblement les mêmes effets indésirables oculaires que le timolol. L'anesthésie cornéenne n'est pas un problème important avec le lévobunolol, et il ne semble pas non plus provoquer de sécheresse oculaire ou de mydriase. Bien qu'une blépharoconjonctivite allergique puisse survenir, le lévobunolol est habituellement mieux être toléré que le timolol.

BÉTAXOLOL (BÉTOPTIC®)

Le principal effet local associé à une suspension de bétaxolol est l'inconfort voire la douleur oculaire au moment de l'instillation.

CARTÉOLOL (CARTÉOLOL®)

Le cartéolol à 1 % semble moins irritant que le timolol à 0,5 %. Cependant, contrairement à d'autres β-bloquants topiques, l'utilisation de cartéolol à 1 % peut provoquer une anesthésie cornéenne modérée.

AGONISTES ALPHA-ADRÉNERGIQUES

APRACLONIDINE (IOPIDINE®)

Les effets secondaires locaux le plus souvent associés à l'apraclonidine comprennent le blanchiment conjonctival, une rétraction des paupières et une mydriase. Ces effets sont médiés via une

stimulation des récepteurs α_1-adrénergiques. Le blanchiment conjonctival est l'effet indésirable le plus courant, survenant chez environ 85 % des malades. Une dilatation pupillaire inférieure à 1 mm se produit dans environ 45 % des yeux traités par l'apraclonidine à 0,5 %. L'impact clinique de la mydriase est modéré. Les patients peuvent parfois signaler une gêne, des brûlures, des démangeaisons, une sécheresse oculaire et une vision floue. La prévalence des démangeaisons et de l'inflammation conjonctivale peut atteindre en moyenne 20 %, et augmenter jusqu'à 50 % en cas d'utilisation à long terme. Diminuer la concentration de 1 % à 0,5 % et baisser la fréquence d'administration permet de réduire l'incidence des effets indésirables [143]. Les symptômes disparaissent généralement dans les 3 à 5 jours suivant l'interruption du médicament. Le mécanisme allergique sous-jacent à l'apraclonidine pourrait être l'oxydation du médicament et sa conjugaison avec des fonctions thiols portées par des protéines pour former un complexe (apraclonidine-haptène protéique) déclencheur de la réponse immunitaire.

BRIMONIDINE (ALPHAGAN®)

Les événements indésirables oculaires les plus fréquents avec la brimonidine sont l'hyperhémie, les brûlures, les picotements, la vision floue et la sensation de corps étranger. Un léger effet myotique a également été observé, qui ne semble pas être accompagné de changements de la réfraction. On note des réactions allergiques oculaires, y compris blépharite et blépharoconjonctivite. L'incidence de l'allergie à la brimonidine à 0,2 % varie de 4,8 % au cours de 3 mois de traitement à 9 % lorsque le traitement se prolonge sur un an, ce qui reste très inférieur aux événements allergiques enregistrés pour l'apraclonidine 0,5 % ou 1,0 % pour des durées de traitement similaires (20 et 50 %, respectivement). La brimonidine, contrairement à l'apraclonidine, est dépourvue de fonction hydroquinone et ne subit pas de conjugaison thiol permettant de transformer le médicament en haptène favorable au déclenchement de la réaction allergique.

INHIBITEURS DE L'ANHYDRASE CARBONIQUE

ACÉTAZOLAMIDE (DIAMOX®)

Une myopie transitoire a été rapportée avec plusieurs sulfamides [144], dont l'acétazolamide. Cette myopie résulte probablement d'un œdème du corps ciliaire qui produit un déplacement vers l'avant du diaphragme lentille-iris. La myopie s'atténue lors de la réduction ou l'arrêt du traitement.

DORZOLAMIDE (TRUSOPT®)

Le dorzolamide est généralement bien toléré. On peut, toutefois, noter une irritation locale, éventuellement liée au pH et à la tonicité de la préparation se traduisant par des picotements (7 %), une sensation de brûlure ou de corps étranger (12 %) et une vision floue (9 %). D'autres signes de toxicité peuvent inclure une kératite ponctuée superficielle. Le développement d'une conjonctivite purulente stérile sévère a été décrit, mais cet événement indésirable a été résolu à l'arrêt du traitement.

MÉDICAMENTS CHOLINERGIQUES

PILOCARPINE

La pilocarpine et d'autres myotiques sont utilisés beaucoup moins fréquemment que les autres classes d'hypotenseurs oculaires, notamment en raison des effets indésirables oculaires. Parmi ces effets, un des plus sévères est un trouble de l'accommodation qui peut durer 2 à 3 heures après l'instillation du collyre. Pour cette raison, les patients âgés de moins de 40 ans supportent mal l'instillation de pilocarpine. Ces troubles visuels sont moins fréquents et moins prononcés chez les patients plus âgés en raison de la moindre réponse du muscle ciliaire à la pilocarpine. En plus du spasme accommodatif, un des effets locaux de la pilocarpine est le myosis qui conduit à une baisse d'acuité visuelle, surtout en cas de faible luminosité et d'opacité cristallinienne.

La relation entre le traitement myotique et les troubles associés à la traction vitréorétinienne reste un sujet de controverse. Bien qu'aucune preuve absolue ne permette de conclure sur le risque rétinien, il existe des indices de causalité entre l'utilisation de pilocarpine et le risque accru de décollement de rétine [145]. Le mécanisme proposé est le déplacement vers l'avant du diaphragme lentille-iris, conduisant à la traction vitréorétinienne, avec ou sans décollement du vitré. Il semble que le risque de décollement soit accru en cas de myopie, d'aphakie ou de pseudophakie.

Parmi les autres effets secondaires oculaires, on note une hyperhémie de la région ciliaire et conjonctivale, une myokymie des paupières, des céphalées frontales et des douleurs oculaires ou péri-orbitaires. La plupart de ces symptômes ont tendance à s'estomper au fur et à mesure que le traitement se poursuit.

Conservateurs

Le chlorure de benzalkonium est un conservateur largement utilisé en raison de ses excellentes propriétés antimicrobiennes qui couvrent un spectre large quel que soit le pH de la solution. Malheureusement, ses effets indésirables sont fréquents, même à faible concentration (par exemple 0,0001 %), probablement par un mécanisme de détersion à l'égard des lipides membranaires. Les lésions observées sont essentiellement réversibles à l'arrêt du traitement, mais en cas d'utilisation prolongée, les dégâts causés à la surface cornéenne peuvent justifier des interventions thérapeutiques lourdes, y compris une kératoplastie. Le chlorure de benzalkonium peut détruire les microvillosités épithéliales de la cornée et compromettre la qualité d'adhérence du film lacrymal. Cette détersion peut favoriser la pénétration intrastromale de certains médicaments et, dans certains cas, l'efficacité thérapeutique, mais, dans d'autres, contribuer à la toxicité médicamenteuse, d'autant que l'inflammation et la fibrose qui en résultent minimisent les chances de succès d'un traitement antiglaucomateux [146]. Il n'est pas impossible que cette action délétère sur la cornée elle-même soit accompagnée d'une action sur les neurones trigéminaux cornéens sous l'effet des médiateurs libérés par les cellules épithéliales cornéennes «stressées» par le chlorure de benzalkonium [147]. Il faut également noter que le chlorure de benzalkonium peut se lier aux lentilles de contact souples et contribuer à la fonte épithéliale. Une toxicité sur les cellules de l'endothélium cornéen a également été décrite.

La toxicité sur la surface oculaire du chlorure de benzalkonium est corrélée à sa concentration dans les médicaments antiglaucomateux, et une concentration plus faible conduit à une moindre incidence des lésions de la surface oculaire [148]. Une étude a révélé qu'une concentration plus faible de chlorure de benzalkonium dans un collyre de tafluprost (0,001 %-0,003 % par rapport à la concentration de la forme commerciale de

0,005 %–0,01 %) entraînait une cytotoxicité des cellules épithéliales cornéennes comparable au tafluprost sans conservateur [149]. De même, l'abaissement de la concentration de benzalkonium dans les solutions ophtalmiques de latanoprost et de bimatoprost permet une réduction significative de la fréquence de kératite ponctuée superficielle à 12 semaines.

Antibiotiques

Les collyres antibiotiques peuvent présenter une toxicité locale superficielle, réversible à l'arrêt du traitement. Ils peuvent tous induire une allergie de surface, en particulier les aminosides. La sensibilisation à certains antibiotiques peut ensuite déclencher des accidents immunoallergiques lors d'une administration ultérieure par voie locale ou générale [150].

POLYMYXINE B

Les effets indésirables de l'application topique de polymyxine B comprennent une irritation et des réactions allergiques des paupières et de la conjonctive. Mais celles-ci sont peu fréquentes et généralement bénignes. Cependant, en administration sous-conjonctivale, la polymyxine B peut provoquer des douleurs, un chémosis et une nécrose tissulaire.

BACITRACINE

Des réactions d'hypersensibilité, se présentant généralement comme une dermatite de contact, sont rares mais peuvent survenir avec une application topique de bacitracine.

CHLORTÉTRACYCLINE (AURÉOMYCINE®)

Une irritation transitoire à type de sensation de brûlure conjonctivale est possible. Il existe un risque de réaction d'hypersensibilité et d'eczéma de contact en cas d'emploi prolongé.

AZITHROMYCINE (AZYTER®)

On note, très fréquemment, une gêne oculaire (prurit, brûlures, picotements) à l'instillation. On peut également observer une vision floue, une sensation d'œil collé et de corps étranger à l'instillation. Plus rarement, on observe : conjonctivite, kératite, eczéma et/ou érythème et/ou œdème des paupières, hyperhémie conjonctivale, augmentation des larmoiements.

FLUOROQUINOLONES

La fréquence des effets indésirables après administration topique de fluoroquinolones est faible. Le plus fréquemment, on signale, après l'instillation d'un collyre de ciprofloxacine, une sensation de brûlure ou d'inconfort, et parfois une sensation de corps étranger, des démangeaisons et une hyperhémie conjonctivale, un chémosis, rarement une photophobie. L'instillation fréquente de ciprofloxacine pour le traitement d'ulcérations de la cornée peut entraîner la formation de dépôts à la surface de l'œil, mais ceux-ci ne nécessitent généralement pas l'arrêt du traitement. La cytotoxicité épithéliale cornéenne des fluoroquinolones a été évaluée chez l'animal, et chaque médicament s'avère faiblement toxique aux concentrations thérapeutiques.

NORFLOXACINE (CHIBROXINE®)

Les effets indésirables le plus fréquemment rencontrés sont une sensation de brûlure ou de picotement local. Plus rarement, on observe une hyperhémie conjonctivale, un chémosis, une photophobie, un goût amer après l'instillation. Très rarement, des dépôts cornéens ont été observés. En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, le risque d'irritation et d'eczéma de contact doit être connu.

CIPROFLOXACINE (CILOXAN®)

On observe assez fréquemment des dépôts cornéens, avec gêne et hyperhémie oculaires. Moins fréquemment, une kératopathie, une kératite ponctuée, des infiltrats cornéens, une coloration cornéenne, avec photophobie, baisse de l'acuité visuelle, œdème de la paupière, vision floue, etc.

OFLOXACINE (EXOCINE®, MONOOX®, QUINOFREE®)

On observe assez fréquemment une irritation oculaire, de l'inconfort et une sensation de brûlure ou de picotement. D'autres effets indésirables ont été signalés : kératite, conjonctivite, vision trouble, photophobie, œdème oculaire, douleur oculaire, hyperhémie oculaire, œdème palpébral. Exceptionnellement, on a signalé un syndrome de Stevens-Johnson, voire une nécrolyse épidermique toxique.

ACIDE FUSIDIQUE (FUCITHALMIC®)

On observe assez fréquemment une vision floue (transitoire). Moins fréquemment, un œdème des paupières, avec augmentation du larmoiement.

RIFAMYCINE (RIFAMYCINE®)

On peut noter une irritation transitoire et un risque de réaction d'hypersensibilité. En raison de la présence de disulfite de potassium dans le collyre, il existe un risque de réactions allergiques, y compris des réactions anaphylactiques, et de bronchospasmes. Ce collyre contient également un conservateur organomercuriel, le thiomersal, ce qui peut entraîner des réactions d'hypersensibilité.

AMINOSIDES

D'une manière générale, les effets indésirables produits par la gentamicine ou la tobramycine topiques sont rares, mais peuvent inclure une toxicité conjonctivale. On observe des érosions épithéliales ponctuées, la ré-épithélialisation peut être retardée et une ulcération cornéenne peut être observée. La toxicité conjonctivale se traduit par un chémosis, une hyperhémie, et rarement une nécrose. Les réactions allergiques à la gentamicine topique se produisent rarement, mais environ 50 % des patients allergiques à la néomycine le sont également à la gentamicine.

TOBRAMYCINE (TOBREX®, TOBRABACT®)

On observe assez fréquemment une gêne oculaire et une hyperhémie. Peu fréquemment, on observe une kératite, une abra-

sion cornéenne, un déficit visuelle, un érythème des paupières, etc. Des phénomènes allergiques sont possibles.

Antiseptiques

■ POLYVIDONE IODÉE (BÉTADINE®)

On note en particulier le risque d'une hyperhémie conjonctivale, une kératite ponctuée superficielle et une coloration jaune résiduelle de la conjonctive. Plus rarement, des cas de calcification cornéenne ont été signalés.

■ CÉTHEXONIUM (BIOCIDAN®, MONOSEPT®), CHLORURE DE CÉTYLPYRIDINIUM (NOVOSEPT®)

L'utilisation prolongée des collyres contenant un ammonium quaternaire peut être à l'origine d'altérations de l'épithélium conjonctival et/ou cornéen. La prudence s'impose, notamment en cas d'anomalies épithéliales préexistantes.

■ HEXAMIDINE (DÉSOMÉDINE®), PICLOXYDINE (VITABACT®)

On a décrit des réactions d'hypersensibilité et des réactions locales (irritation ou sensibilisation) possibles.

Antiviraux

■ ACICLOVIR (ZOVIRAX®)

Une kératite ponctuée superficielle a été fréquemment décrite, mais ne nécessite pas l'arrêt du traitement et les symptômes disparaissent spontanément sans laisser de séquelles. On a également décrit des sensations de brûlure ou de légers picotements passagers survenant immédiatement après l'application.

■ GANCICLOVIR (VIRGAN®)

On observe fréquemment une sensation de brûlure, des picotements de durée brève, une irritation oculaire et une vision trouble. Des kératites ponctuées superficielles et une hyperhémie conjonctivale sont moins fréquentes. Le gel de ganciclovir serait mieux toléré que la pommade d'aciclovir, avec moins de picotements, de brûlures et de vision floue. Des constatations similaires ont été rapportées lors d'un essai randomisé multicentrique comparant le gel de ganciclovir à 0,15 % et la pommade d'aciclovir à 3 %.

■ TRIFLURIDINE (VIROPHTA®)

La trifluridine est relativement peu toxique [151]. Les effets secondaires comprennent des brûlures transitoires et des picotements, une dermatite de contact, une kératopathie ponctuée avec œdème, une hyperhémie conjonctivale et un chémosis, une altération de la cicatrisation stromale, une kératite sèche, et parfois une augmentation de la PIO. Les effets indésirables peuvent présenter les mêmes signes que l'infection elle-même et peuvent être interprétés comme une aggravation de l'infection oculaire.

Anti-inflammatoires corticoïdes

Bien que l'efficacité des corticoïdes dans le traitement de l'inflammation oculaire ait résisté à l'épreuve du temps, leur utilisation peut être associée à des effets indésirables parfois sévères. L'incidence de ces effets augmente de manière significative avec l'augmentation des doses et la durée de la prescription, et il semble bien qu'il soit préférable, pour limiter la toxicité des corticoïdes, de prescrire une forte dose pendant un temps limité plutôt qu'une dose plus faible pendant une durée prolongée.

Parmi les complications oculaires pouvant se développer après une corticothérapie locale, figurent tant des lésions tissulaires (cataracte et glaucome iatrogènes) que l'interférence avec la cicatrisation ou les mécanismes de défense immunitaires.

■ CATARACTE IATROGÈNE

Des cataractes sous-capsulaires postérieures peuvent survenir avec toutes les voies d'administration.

■ HYPERTENSION OCULAIRE OU GLAUCOME

Dès l'introduction de corticoïdes pour le traitement d'une maladie inflammatoire oculaire, des rapports ont commencé à apparaître impliquant la corticothérapie topique comme cause de la PIO élevée. Dès 1962, il est devenu généralement admis que la corticothérapie topique puisse être à l'origine d'un glaucome à angle ouvert. La démonstration de la capacité des stéroïdes d'augmenter la PIO provient d'études contrôlées dans lesquelles les patients ont montré des élévations de pression réversibles lors de l'utilisation chronique de stéroïdes topiques. L'augmentation de la PIO peut se produire tant chez les patients déjà atteints de glaucome (chez lesquels l'élévation est plus marquée, surtout en cas de glaucome à angle ouvert) que chez ceux dont les yeux étaient sains avant le traitement. Cette hypertension oculaire se développe généralement en 2 à 8 semaines. Ces effets sont généralement réversibles et disparaissent en 1 à 3 semaines lors de l'arrêt du traitement.

Il est admis qu'une «sensibilité individuelle» puisse jouer. Ainsi, des volontaires sains recevant une goutte de collyre de dexaméthasone à 0,1 % 3 fois par jour connaissent une élévation moyenne de leur PIO de 1,6 mmHg après 4 semaines. Mais des sous-groupes plus ou moins affectés semblent indiquer qu'un déterminant génétique puisse être un des facteurs de risque. Les patients avec un glaucome primitif à angle ouvert et leurs proches présentent une prévalence remarquablement élevée d'élévations de la PIO lors de l'emploi de stéroïdes topiques. Environ 70 % des descendants au premier degré de personnes atteintes de glaucome ont des élévations de la PIO d'au moins 5 mmHg. Une anamnèse concernant le patient ou des antécédents familiaux de glaucome devient donc une étape importante préalablement à la prescription de stéroïdes [152]. En plus des facteurs de risques génétiques, d'autres facteurs peuvent contribuer à l'élévation de la PIO : l'âge du patient, une myopie de 5 D ou plus, et la présence de fuseaux de Krukenberg à l'origine d'une dispersion pigmentaire.

La question d'une toxicité spécifique de tel ou tel stéroïde reste posée. D'une manière générale, la dexaméthasone 0,1 % (Chibrocadron®, Dexafree®, Dexocol®, Maxidrol®),

la bétaméthasone 0,1 % (pas de collyre commercialisé en France) et l'acétate de prednisolone (pas de collyre commercialisé en France) sont davantage susceptibles d'induire des élévations significatives de la PIO que la fluorométholone (Flucon®), ou que la rimexolone et la médrysone (non commercialisées en France). Une étude visant à évaluer l'élévation de la PIO avec le phosphate de dexaméthasone 0,1 %, la fluorométholone 0,1 % et la médrysone, appliquées 4 fois par jour pendant 6 semaines, montre qu'au bout de 6 semaines, la pression moyenne augmente de 63,1 %, pour la dexaméthasone, de 33,8 % pour la fluorométholone, et de 8,3 % pour la médrysone [153].

D'autres études comparant les effets de la fluorométholone à 0,25 % avec la dexaméthasone à 0,1 % ont montré que la PIO dans les yeux traités par la fluorométholone était significativement inférieure pendant toute la durée de l'étude à celle qui est mesurée sur les yeux traités par la dexaméthasone.

Parmi les facteurs contributifs à ces différences entre stéroïdes pour augmenter la PIO, pourraient figurer leur biodisponibilité intraoculaire, leur demi-vie pharmacocinétique (plus courte pour les stéroïdes les mieux tolérés) et leurs caractéristiques «métaboliques». Le mécanisme moléculaire par lequel les corticoïdes augmentent la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse n'est pas complètement élucidé. Les récepteurs aux stéroïdes bordant les cellules trabéculaires pourraient participer à ce mécanisme. Une action directe sur le maillage cellulaire pourrait médier les altérations du dispositif d'efflux, comme l'accumulation de macromolécules telles que des glycosaminoglycanes dans le réseau trabéculaire. Des études expérimentales indiquent également que les corticoïdes peuvent provoquer des modifications dans les protéoglycanes de la matrice extracellulaire, altérer la synthèse des protéines, stabiliser le réseau de microfilaments d'actine et diminuer la phagocytose.

■ INFECTION

Les corticoïdes réduisent les défenses immunitaires, donc la résistance à de nombreux types d'infections, virales, fongiques et bactériennes. De plus, inhibant l'inflammation, l'administration de corticoïdes peut masquer les symptômes d'une maladie infectieuse. L'utilisation de stéroïdes dans les infections oculaires nécessite donc une certaine prudence. Si l'antibiotique approprié est sélectionné et si la durée du traitement est relativement courte, les stéroïdes peuvent aider à réduire l'inflammation et prévenir d'éventuels troubles de la cicatrisation. Cependant, les stéroïdes doivent, en général, être évités en cas de blépharite et de conjonctive bactérienne, car les stéroïdes offrent peu d'avantages dans le processus de guérison. Les stéroïdes peuvent prolonger l'évolution clinique de la kératite dendritique causée par le virus de l'herpès. Il est, de plus, généralement admis que l'utilisation topique de stéroïdes améliore la sensibilité oculaire aux infections fongiques. Il est indispensable de maintenir un bon équilibre entre le stéroïde utilisé et l'agent anti-infectieux associé.

■ RETARD DE LA CICATRISATION ÉPITHÉLIALE CORNÉENNE

La corticothérapie, qu'elle soit systémique ou topique, peut retarder la cicatrisation cornéenne. La formation de taches ponctuées persistantes de la cornée trahit des dommages épithéliaux iatrogènes si la maladie originelle a bien été éliminée. Les effets de la corticothérapie sur la synthèse du collagène et l'activité des fibroblastes en sont probablement la cause.

■ UVÉITE CORTICO-INDUITE

Il semble paradoxal que l'utilisation topique de différents corticoïdes (dexaméthasone, prednisolone, etc.) puisse entraîner une inflammation aiguë du segment antérieur. L'incidence de cette toxicité est plus élevée en cas de mélanodermie (5,4 %) par rapport à la population caucasienne (0,5 %). Les symptômes comprennent la douleur, la photophobie, une vision floue et une hyperhémie périlimbique. Les excipients semblent être hors de cause. Le traitement comprend l'arrêt ou la réduction de la posologie du médicament au profit d'alternatives susceptibles d'épargner l'utilisation des corticoïdes; dans ce cas, on peut faire appel aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou aux agents immunosuppresseurs.

■ MYDRIASE ET PTOSIS

Une dilatation de la pupille et une ptose peuvent survenir après l'administration de stéroïdes. L'instillation de dexaméthasone à 0,1 % à des volontaires sains produit une mydriase dès la première semaine d'utilisation du médicament. L'augmentation moyenne du diamètre pupillaire est d'environ 1 mm. L'effet disparaît à l'arrêt du traitement. L'effet mydriatique des corticoïdes topiques a été étudié chez le singe. L'instillation de dexaméthasone 0,1 % produit, outre l'élévation de la PIO, une dilatation pupillaire et un ptosis. Lorsque les stéroïdes sont administrés sans leur excipient mais en solution saline, les effets sur la PIO, la taille de la pupille et la ptose palpébrale n'ont pas lieu.

■ AUTRES EFFETS SECONDAIRES

Une gêne oculaire transitoire peut survenir après application oculaire topique de stéroïdes. Le rôle mécanique des particules en suspension dans la préparation, l'excipient lui-même et la gravité de l'état inflammatoire peuvent tous être des facteurs étiologiques. La formation de dépôts cornéens de calcium induits par les stéroïdes a été signalée. Les patients présentant des telles lésions épithéliales (inflammation postopératoire, kératoplastie transfixiante, kératite herpétique et œil sec) peuvent développer une kératopathie calcifiante en bandelettes.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Brûlures et picotements sont les effets indésirables les plus fréquents lors de l'administration de collyres d'AINS. Alors que l'indication de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du collyre de kétorolac (Acular®) est la modulation de la douleur et de l'inflammation postopératoire en chirurgie réfractive, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du médicament indique une liste impressionnante d'événements de pharmacovigilance :

- très fréquemment : irritation oculaire (y compris sensation de brûlure), douleur oculaire (y compris picotement);
- fréquemment : kératite superficielle (punctiforme), œdème oculaire et/ou palpébral, prurit oculaire, hyperhémie conjonctivale, infection oculaire, inflammation oculaire, iritis, précipités kératiques, hémorragies rétiniennes, œdème maculaire cystoïde, traumatisme oculaire, augmentation de la PIO, vision floue et/ou diminuée.

Même si on risque un retard potentiel de cicatrisation de plaies, l'administration topique de kétorolac à des patients pré-

sentant de petites lésions cornéennes semble néanmoins bénéfique. Le collyre à 0,4 % semble mieux toléré que la préparation à 0,5 % (mais seule cette dernière est commercialisée en France) [154].

KÉRATOLYSE

Un effet secondaire beaucoup plus sévère a été rapporté avec diverses solutions ophtalmiques d'AINS : une véritable fonte de la cornée ou kératolyse, rare et chez des patients à risque, mais de nature à compromettre le pronostic fonctionnel. Cette fonte cornéenne est une affection au cours de laquelle l'épithélium cornéen disparaît avec un amincissement progressif du stroma cornéen pouvant entraîner une perforation cornéenne avec perte de vision. Cet événement indésirable grave avait été, dans un premier temps, mis en doute par les fabricants qui avaient avancé le rôle de l'excipient d'une spécialité générique. Mais sa réalité est aujourd'hui démontrée [155]. La kératolyse peut être induite par divers AINS oculaires, notamment par le diclofénac. Elle survient généralement chez les patients dont la cornée a déjà été opérée, ou qui sont diabétiques ou atteints d'une maladie auto-immune. Sa véritable incidence, probablement faible, reste inconnue. La dose d'AINS (3 à 6 gouttes par jour), les médicaments associés (stéroïdes, anesthésiques locaux, etc.) et la durée du traitement (de 5 jours à 10 mois dans la littérature) sont probablement des facteurs déterminants.

Le stade épithélial – marqué par une perte progressive de l'épithélium cornéen, une baisse de la concentration tissulaire en prostaglandines, une infiltration leucocytaire et une desquamation facilitée par les métalloprotéinases matricielles – est suivi du stade stromal, caractérisé par la dégradation du collagène stromal. Une élucidation des explications pharmacodynamiques possibles des lésions cornéennes induites par les AINS comprend le rôle de l'hypoxie épithéliale qui, non seulement semble provoquer la production de prostaglandines, mais peut également jouer un rôle clé dans l'orchestration d'une nouvelle réponse inflammatoire sans rapport avec la formation de ces médiateurs pro-inflammatoires. L'utilisation d'AINS dans des conditions d'hypoxie cornéenne peut donc non seulement entraîner une réponse thérapeutique décevante, mais aussi une exacerbation inflammatoire paradoxale. D'autres mécanismes potentiels incluent la relation entre les AINS et les métalloprotéinases de la matrice cornéenne et la toxicité directe d'excipients cytotoxiques : tensioactifs, additifs et conservateurs présents dans les préparations ophtalmiques d'AINS.

Depuis la fin des années 1990, la prise de conscience de cette toxicité inquiétante, de ses facteurs de risque et de la nécessité d'une prise en charge rapide une fois le diagnostic réalisé, y compris l'arrêt des AINS, devrait en atténuer le risque [156].

Ciclosporine

Toutes les études portant sur la tolérance locale de la ciclosporine administrée en collyres de concentrations allant de 0,1 à 2 % ont démontré que le médicament était bien toléré. L'effet indésirable le plus fréquent est la sensation de brûlure et les picotements ressentis (environ 17 % des patients).

Quelques cas de néoplasies conjonctivales ont été observés chez des patients traités par ciclosporine, un cas avec une administration combinée, systémique et locale, et un seul autre cas avec une administration locale seule. Aucun lien direct avec l'administration de ciclosporine topique oculaire n'a pu être déterminé. Parmi les nombreuses études prospectives évaluant l'innocuité et l'efficacité de la ciclosporine ainsi que les études cas-témoins évaluant les facteurs de risque de développer une néoplasie conjonctivale, aucune relation avec l'utilisation de la ciclosporine oculaire topique n'a été établie. Malgré des mécanismes physiopathologiques plausibles, il n'existe à ce jour aucune preuve d'un risque accru de néoplasie de la surface oculaire avec l'utilisation de ciclosporine en collyre [157].

Antihistaminiques H_1

Les collyres antihistaminiques sont généralement bien tolérés, même si brûlures, picotements et inconfort à l'instillation ne sont pas rares. Des réactions allergiques paradoxales aux antihistaminiques H_1 peuvent survenir lors d'une administration orale, mais elles sont plus fréquentes après instillation de collyre, ce qui évidemment rend difficile l'identification de l'effet iatrogène du collyre par rapport à la cause initiale de l'allergie. En raison de la diversité des structures moléculaires des antihistaminiques H_1, il est possible de proposer une alternative thérapeutique et de poursuivre un traitement antihistaminique avec une bonne tolérance pour le nouveau médicament prescrit.

Médicaments de l'œil sec et de la surface oculaire

L'hyaluronate de sodium à la concentration de 0,1 % semble être exempt d'effets indésirables oculaires (ou systémiques) en cas d'utilisation topique.

Médicaments anti-VEGF

De nombreux effets indésirables, parfois redoutables, peuvent survenir au cours des injections intravitréennes. Il n'est pas toujours évident de définir la responsabilité de l'injection elle-même (opérateur-dépendant) et celle du médicament injecté dans le vitré. De nombreux effets ont été décrits : augmentation de la PIO, cataracte, glaucome néovasculaire, hémorragie conjonctivale, hémorragie du vitré, irritation et douleur oculaires, hémorragie rétinienne, décollement de rétine, néovascularisation de l'iris, endophtalmie, ischémie rétinienne, rubéose de l'iris [158].

TOXICITÉ VITRÉORÉTINIENNE

Globalement, les événements oculaires indésirables après l'injection intravitréenne d'agents anti-VEGF, y compris l'endophtalmie, le décollement de la rétine et l'augmentation de la PIO, sont rares dans toutes les études [159]. Le taux d'endophtalmie au cours de la première année de l'essai VISION (évaluation du pegaptanib) était de 0,16 % par injection, et le protocole de préparation des injections avait été violé dans 9 des 12 cas observés [160]. La fréquence des endophtalmies dans l'étude CATT (évaluation comparative du bévacizumab et du ranibizumab) était de 0,06 % (1 cas pour 1700 injections) [161]. Pendant la

première année de l'essai VISION, la fréquence de décollement de rétine était de 0,08 % par injection et le taux de la cataracte traumatique était de 0,07 % par injection.

Une augmentation de la PIO a été rapportée chez 6,4 % des patients dans l'étude sur l'innocuité à long terme du ranibizumab 0,5 mg dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire [162], et les mêmes effets indésirables ont été signalés chez 7,0 % des patients lors de la mise en place d'un traitement par un schéma posologique flexible de ranibizumab dans l'étude SUSTAIN (modalités de traitement par ranibizumab) sur la DMLA néovasculaire [163]. Dans les études MARINA [164] et ANCHOR [165] (évaluation du ranibizumab en phase III), davantage d'yeux traités par le ranibizumab qu'avec la photothérapie dynamique connaissent au moins un épisode d'augmentation de la PIO de 6 à 8 mmHg ou plus par rapport à la ligne de base, ou 8 mmHg ou plus, avec des PIO les plus élevées simultanées de 21 mmHg ou plus et 25 mmHg ou plus, respectivement [166].

D'autres études ont rapporté l'incidence de l'élévation significative de la PIO chez les patients atteints de DMLA néovasculaire pouvant aller de 3,45 % à 11,6 %, mais peu de patients nécessitent une prise en charge chirurgicale [167]. À court terme, la PIO augmente au cours des premières 30 minutes après l'injection, et disparaît généralement spontanément sans geste chirurgical [168], et une intervention telle que le taraudage de la chambre antérieure est rarement nécessaire.

Au total, dans les études GEFAL [169], CATT à 2 ans [170, 171] (évaluation comparative bévacizumab et ranibizumab), et VIEW [172] (évaluation comparative aflibercept et ranibizumab), la proportion de patients atteints de troubles systémiques ou oculaires graves était similaire pour les patients traités au moyen de bévacizumab (Avastin®), ranibizumab (Lucentis®), ou aflibercept (Eylea®).

HYPERTONIE INTRAOCULAIRE

L'hypertonie intraoculaire liée aux injections intravitréennes (IVT) a été largement décrite. On peut distinguer plusieurs situations. L'hypertonie intraoculaire liée aux IVT de corticoïdes peut être provoquée par la substance pharmacologique elle-même (remaniements tissulaires et cellulaires entraînant une augmentation de la résistance trabéculaire à l'évacuation de l'humeur aqueuse). L'hypertonie intraoculaire immédiate et transitoire après chaque IVT peut également être expliquée par l'augmentation mécanique du volume vitréen (en raison de l'adjonction effectuée par l'injection). Le cumul des injections semble davantage propice au premier mécanisme. L'hypertonie intraoculaire prolongée et soutenue concernerait 3 à 12 % des patients, mais pourrait être sous-estimée. Dans certains cas, une chirurgie filtrante peut s'avérer nécessaire [173].

Toxine botulique

La toxine botulique, neurotoxine bloquant la libération d'acétylcholine au niveau des récepteurs nicotiniques, possède diverses indications en ophtalmologie, parmi lesquelles le traitement des troubles faciaux dystoniques. Dans ce cadre, la toxine botulique peut à la fois traiter ou déclencher une sécheresse oculaire. L'effet pourrait se fonder sur la diminution de l'élimination des larmes induite par les clignements et en allongeant ainsi le temps durant lequel la lubrification de la surface oculaire est assurée [174]. Par ailleurs, un des éléments déclencheurs pourrait être la diminution du tonus du nerf orbiculaire, ce qui altère la production des glandes de Meibomius.

6.3. Toxicité des conservateurs

F. Brignole-Baudouin, C. Baudouin

Introduction

Les excipients contenus dans les formulations des collyres, en particulier les conservateurs sont susceptibles d'induire des effets iatrogènes, notamment une sécheresse oculaire, ou syndrome sec oculaire (SSO), ou des réactions toxiques ou allergiques. Ces effets interfèrent avec l'évaluation de l'effet d'un traitement contre le SSO. Il devient alors difficile de faire la distinction entre trois situations : l'évolution de la maladie, l'absence d'effet du traitement ou d'éventuels effets secondaires iatrogènes. En effet, lorsque des médicaments provoquant une sécheresse oculaire sont nécessaires par voie topique, ils interagissent avec la surface oculaire et rendent les mécanismes de la maladie et leur relation avec le traitement difficiles à comprendre. C'est notamment le cas lorsque des collyres contenant des conservateurs de la famille des ammoniums quaternaires sont utilisés sur le long terme, comme dans la sécheresse oculaire, l'allergie chronique ou le glaucome. Le glaucome est un bon exemple de SSO iatrogène, car la prévalence des symptômes de SSO a été trouvée beaucoup plus élevée chez les patients glaucomateux que dans la population générale, démontrant ainsi le rôle des médicaments antiglaucomateux dans la survenue de SSO [175–179]. En outre, l'utilisation de médicaments contenant des composés perturbant le film lacrymal et pouvant provoquer des effets pro-inflammatoires, pour le traitement du SSO, est illogique, et peut contribuer à entretenir et à accentuer le cercle vicieux de la sécheresse oculaire [180]. De nombreux médicaments ont été suspectés de provoquer ou d'aggraver la sécheresse oculaire [181], mais la plupart d'entre eux n'ont pas été testés purs, à savoir sans conservateur, et le rôle respectif du principe actif et de l'excipient reste sujet à débat.

Mécanismes

Plusieurs mécanismes peuvent participer au développement d'un SSO iatrogène (*toxicity-induced dry eye* [TIDE]), et chaque composé peut agir à des niveaux différents. Dans ce cadre, de

nouvelles approches intégrées de tests permettant une évaluation fine du profil de sécurité doivent être encouragées [182].

Les médicaments peuvent agir au niveau de la surface oculaire par divers mécanismes, exerçant des effets allergiques, toxiques et/ou immuno-inflammatoires, ou par interactions chimiques avec les différents composants de la surface oculaire. Les cibles possibles des traitements topiques ayant des effets délétères peuvent être, d'une part, le film lacrymal, en perturbant la couche lipidique par des effets tensioactifs détergents, en réduisant la sécrétion aqueuse ou en détruisant les cellules caliciformes, d'autre part, les épithéliums conjonctival et cornéen, les nerfs cornéens par effets neurotoxiques, ou encore les paupières au niveau de la peau ou des glandes de Meibomius.

Les composés détergents les plus étudiés sont les ammoniums quaternaires, composés amphiphiles hautement hydrosolubles et possédant des propriétés tensioactives. Ils agissent principalement via leurs propriétés détergentes, qui dissolvent les lipides, et détruisent les parois bactériennes et les membranes cellulaires [177]. Une relation claire entre les quantités cumulées de chlorure de benzalkonium (BAC) et l'instabilité du film lacrymal mesurée par le temps de rupture du film lacrymal et l'osmolarité a ainsi été démontrée [183]. Des effets indirects peuvent également se produire si l'inflammation chronique induite par le médicament stimule la kératinisation [184], provoquant le piégeage du contenu des cellules caliciformes et une métaplasie squameuse. La kératinisation du bord de la paupière peut en outre entraîner un dysfonctionnement des glandes de Meibomius. De plus, la destruction ou le dysfonctionnement des cellules caliciformes entraînent une perte des propriétés immunosuppressives induites par les cellules sécrétant des mucines, ce qui peut encore augmenter l'inflammation chronique par la perte de leur rétroaction négative vers les cellules dendritiques [185].

Cliniquement, il reste difficile de discriminer entre l'évolution spontanée d'une maladie de la surface oculaire et les effets iatrogènes. Les symptômes et le calendrier de l'allergie conjonctivale induite par l'instillation de collyres peuvent être évocateurs, mais une simple rougeur conjonctivale ou une conjonctivite papillaire peuvent être observées avec ou sans eczéma. Des réactions allergiques retardées peuvent également survenir, imitant souvent une blépharite avec inflammation de bas grade. De même, il peut être très difficile de distinguer une prise de fluorescéine par l'épithélium cornéen due au SSO, qu'il soit préexistant ou iatrogène, d'une épithéliopathie toxique ou d'une fonte cornéenne, comme celles induites par l'abus d'anesthésiques ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Dans de telles conditions confusionnelles, les relations entre les collyres et l'inflammation oculaire, l'instabilité des larmes ou la prise de fluorescéine sont souvent difficiles à évaluer, en particulier lorsque le traitement est obligatoire pour une affection grave menaçant la vue, comme c'est le cas dans le glaucome où des traitements à long terme sont nécessaires, le plus souvent tout au long de la vie.

Traitements antiglaucomateux

Le traitement médical du glaucome est administré sur le long terme et la plupart des patients le reçoivent pendant plusieurs décennies, voire pendant la majeure partie de leur vie. Les essais cliniques randomisés (ECR) montrent une bonne tolérance globale des traitements du glaucome, avec seulement quelques patients retirés en raison d'une intolérance locale, d'une sécheresse oculaire ou d'une allergie. Cependant, il existe plusieurs différences majeures entre les essais cliniques et l'utilisation réelle : les essais cliniques sont généralement de courte durée, la plupart des patients ne reçoivent qu'un seul médicament et les interactions possibles ou les effets toxiques additifs de divers composés ne sont pas abordés. De plus, pour des raisons éthiques, les patients présentant une hypersensibilité connue à la molécule active ou au conservateur, et ceux présentant des maladies concomitantes actives, en particulier une sécheresse oculaire active ou sévère, une blépharite ou une allergie, ne sont pas inclus dans ces essais.

En revanche, toutes les études d'observation fondées sur des évaluations en situation de vraie vie ont systématiquement montré une proportion beaucoup plus importante de patients souffrant de symptômes et de signes de maladie de la surface oculaire. Certaines d'entre elles comprenaient un nombre si élevé de patients, par exemple plus de 20000 dans la plus grande enquête réalisée en Allemagne [186], que leur valeur clinique ne pouvait pas être niée [175, 187–189]. À l'échelle mondiale, environ 50 % des patients atteints de glaucome souffrent de symptômes et de signes de SSO, dont 20 à 30 % sont considérés comme graves, ce qui est beaucoup plus que la prévalence prévue du SSO dans la même population d'âge. Dans une vaste enquête épidémiologique menée auprès de 4107 patients atteints de glaucome [187], la fréquence des signes et des symptômes augmentait avec le nombre de collyres conservés utilisés et était significativement plus faible pour tous les critères dans un groupe de patients traités avec des bêta-bloquants sans conservateur. Plus récemment, une enquête observationnelle a confirmé la forte prévalence du SSO chez les patients glaucomateux, en relation claire avec le nombre de collyres : 39 % et 43 % de SSO avec deux et trois médicaments, respectivement, alors que le SSO n'était présent que chez 11 % des patients recevant un collyre. Sur la base d'un score de symptômes de la surface oculaire, un SSO sévère a été trouvé chez 8,7 % et 15 % des patients avec deux et trois collyres, respectivement [190]. Une autre étude a également montré une relation claire avec le nombre de médicaments, quelle que soit leur famille. Cela laisse suggérer la présence d'un composé commun conduisant à de tels effets secondaires, à savoir le conservateur, seul composant commun à tous les collyres [189].

Il est intéressant de noter qu'une enquête a montré que près de 38 % des patients atteints de glaucome utilisaient des substituts lacrymaux, plus de la moitié d'entre eux contenant un conservateur. Cela illustre le manque de connaissances sur la cause iatrogène du SSO dans le glaucome. La stratégie qui consiste à ajouter un nouveau traitement pour soulager les symptômes de SSO, plutôt que d'en considérer la cause, conduit finalement à l'utilisation totalement illogique d'un collyre contenant un conservateur pour traiter un SSO iatrogène [176].

Rôle des conservateurs et des excipients

La pharmacopée recommande que les collyres contiennent un conservateur pour éviter la prolifération microbienne après ouverture du flacon. Les conservateurs utilisés dans les préparations ophtalmiques appartiennent à une variété de familles chimiques, y compris les dérivés du mercure, les alcools, les

parabènes, l'EDTA et la chlorhexidine, mais les composés d'ammonium quaternaire, en raison de leurs faibles effets allergènes et de leurs profils de sécurité apparemment bons, sont progressivement devenus les principaux conservateurs utilisés aujourd'hui.

Le BAC est un mélange de chlorure d'alkylbenzyldiméthylammonium composé de chaînes C12 et C14, couramment utilisé à des concentrations allant de 0,004 à 0,02 %. Un grand nombre d'études cliniques et expérimentales utilisant des modèles in vitro ou in vivo ont montré des effets cytotoxiques du BAC sur plusieurs structures oculaires [191–193]. Le BAC est un irritant bien connu en dermatologie et allergologie, mais il est rarement reconnu comme le principal allergène responsable des dermatites de contact [194]. Ainsi, il est recommandé de privilégier les formulations sans conservateur pour traiter les allergies oculaires comme les saisonnières [195].

EFFETS DU CHLORURE DE BENZALKONIUM (BAC) SUR LE FILM LACRYMAL

En raison de ses effets toxiques et pro-inflammatoires, ainsi que de ses propriétés détergentes, le BAC peut provoquer ou aggraver le SSO par divers mécanismes bien démontrés dans de vastes séries d'enquêtes expérimentales et cliniques [179, 191, 192]. Les cellules caliciformes produisent des mucines solubles et participent à la stabilité du film lacrymal et aux défenses immunitaires. Ces cellules sont extrêmement sensibles aux stress toxiques et inflammatoires. Il a été démontré chez l'homme une diminution de la densité après exposition au BAC ou à des formulations de timolol contenant du BAC [193, 196]. L'exposition à long terme à des médicaments antiglaucomateux conservés a également entraîné une diminution de la densité des cellules caliciformes [197]. MUC1 et MUC16 ont été trouvés réduits après exposition au BAC dans les cellules épithéliales cornéennes et limbiques humaines. La microscopie électronique à transmission a révélé une altération de la couche de mucus après une exposition à 0,01 % de BAC pendant 5 ou 15 minutes, alors qu'une exposition plus prolongée (60 minutes) à 0,01 % de BAC a détruit la couche de mucus [198]. Ces effets toxiques sur les cellules caliciformes ont également été confirmés expérimentalement par Kahook et Noecker qui ont trouvé des densités de cellules caliciformes significativement plus faibles chez les animaux recevant du latanoprost contenant du BAC par rapport aux larmes artificielles sans conservateur [199].

De plus, en tant qu'agent tensioactif, le BAC est également un détergent pour la couche lipidique du film lacrymal, entraînant ainsi une diminution du temps de rupture du film lacrymal en cas de traitement bêta-bloquant avec conservateur par rapport à un traitement sans conservateur qui, lui, n'a pas eu d'impact sur la stabilité des larmes [200] ainsi qu'une augmentation de l'osmolarité lacrymale [183]. Par les deux mécanismes que sont les altérations du mucus et de la couche lipidique, le film lacrymal est donc globalement altéré avec une instabilité accrue et une évaporation excessive, deux caractéristiques principales du SSO. Il est intéressant de noter qu'à la suite de la perte de ses propriétés protectrices, le film lacrymal ainsi altéré non seulement déclenche des symptômes de SSO et des lésions cornéennes, mais il peut également véhiculer des médiateurs inflammatoires cytotoxiques à travers la surface oculaire. Par conséquent, une augmentation de la perméabilité épithéliale cornéenne a été montrée dans le SSO avec une altération supplémentaire en cas d'utilisation de larmes artificielles contenant du BAC par rapport aux collyres sans conservateur [201].

Les altérations du film lacrymal peuvent donc stimuler une série de changements biologiques au niveau de la surface oculaire conduisant à une inflammation neurogène et à une détérioration supplémentaire du film lacrymal, créant en fait un cercle vicieux [180].

EFFETS CYTOTOXIQUES DU BAC

Il a été démontré que le BAC induit une diminution significative et dépendante de la concentration de la viabilité cellulaire, avec une augmentation de l'apoptose et du stress oxydant. Les effets pro-apoptotiques ont été observés à de très faibles concentrations de BAC avec un seuil de toxicité trouvé à environ 0,005 %, c'est-à-dire inférieur à la concentration habituelle utilisée dans la plupart des collyres. Il a également été démontré à plusieurs reprises que le BAC provoque une altération des jonctions serrées de l'épithélium cornéen, un effet qui a permis de considérer le BAC comme un activateur de la pénétration du médicament dans la chambre antérieure [191]. Une étude in vitro sur des cellules cornéennes a montré que le BAC induit une perturbation de l'homéostasie lipidique cellulaire, en favorisant des formes lipidiques impliquées dans l'inflammation ou dans des processus de mort cellulaire comme les céramides [202].

Il est aussi intéressant de noter que les effets cytotoxiques du BAC se sont révélés être augmentés expérimentalement lorsque les cellules étaient préalablement soumises à un stress hyperosmolaire imitant in vitro les conditions du SSO. Par conséquent, le BAC peut provoquer un certain niveau de toxicité dans des yeux normaux, comme dans le glaucome, qui peut être compensé par les défenses tissulaires, mais peut provoquer une toxicité plus importante dans des yeux secs, ce qui est cohérent avec les résultats cliniques.

Cependant, comme le BAC peut progressivement provoquer une instabilité lacrymale et donc une hyperosmolarité, ce composé est susceptible de modifier les conditions de sa propre tolérance et d'entraîner une augmentation des niveaux de toxicité [203, 204]. En outre, il a été démontré que le BAC induit des effets neurotoxiques sur les terminaisons nerveuses du trijumeau, affectant également les cellules du ganglion trigéminé [205, 206]. Ces résultats sont conformes à une vaste étude comparant les effets des médicaments antiglaucomateux avec et sans conservateur sur les nerfs cornéens en utilisant la microscopie confocale in vivo (IVCM) [207]. La densité des cellules épithéliales superficielles et le nombre de nerfs dans le plan sous-basal ont été réduits dans les groupes contenant des conservateurs ; l'activation des kératocytes du stroma ainsi que des nerfs formant des billes était plus élevée dans les groupes de traitement avec conservateur que dans les groupes témoins sans conservateur. De plus, cette étude a mis en évidence une diminution de la sensibilité cornéenne, fondée sur l'esthésiométrie, dans tous les groupes avec conservateurs par rapport aux prostaglandines et bêta-bloquants contrôles ou non conservés. Cette propriété neurotoxique du BAC pourrait ainsi participer au confort apparemment bon des patients recevant des collyres contenant du BAC.

EFFETS PRO-INFLAMMATOIRES DU BAC

Des données expérimentales ont également mis en évidence des effets pro-inflammatoires directs du BAC avec libération de cytokines inflammatoires ou augmentation de l'expression de récepteurs de chimiokines et de cytokines [204, 208, 209]. Chez

l'homme, à l'aide de méthodes immunocytologiques et de cytométrie en flux, il a également été possible de révéler une augmentation de l'expression de l'antigène de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité humain (CMH), HLA-DR, à la surface des cellules épithéliales de la conjonctive prélevées par la technique de l'empreinte, un marqueur d'inflammation de la surface oculaire, en présence de collyres conservés [197]. D'autres marqueurs liés à l'inflammation, comme ICAM-1, les interleukines 6 (IL-6), IL-8 et IL-10, les récepteurs de chimiokines CCR4 ou CCR5, ont également été trouvés surexprimés chez les patients atteints de glaucome, d'autant plus en cas de polythérapie et en présence de collyres conservés [210]. Au niveau clinique, Zhyvov et al. ont montré avec l'IVCM une infiltration significative de la cornée centrale avec des cellules inflammatoires dendritiques chez des volontaires sains recevant des collyres contenant du BAC par rapport à une solution sans conservateur [211].

■ ÉTUDES DE *SWITCH*

Plusieurs études ont montré que le passage d'une formulation avec conservateur à une formulation sans conservateur améliorait significativement la surface oculaire et réduisait les symptômes. Cela a été observé pour les bêta-bloquants avec une réduction de 50 % des signes et des symptômes, à des niveaux inférieurs à ceux de la population générale [188]. Ces résultats sont importants car ils indiquent que les bêta-bloquants en formulation sans conservateur ne semblent pas induire d'aggravation du SSO et que leur utilisation n'est apparemment pas associée à une augmentation du taux de SSO. Des résultats similaires ont également été trouvés lors du passage d'une prostaglandine conservée, le latanoprost, à une formulation non conservée d'un autre analogue de prostaglandine [212, 213].

Fait intéressant dans ces études, la réversibilité des lésions inflammatoires peut être obtenue rapidement, comme le montre le retour à la normale du taux de cellules dendritiques en moins de 1 mois [211]. Dans une enquête australienne menée auprès de 375 patients, le passage aux collyres antiglaucomateux sans conservateur a montré une diminution de l'utilisation par les patients de substituts lacrymaux, une amélioration du questionnaire de qualité de vie et une diminution du nombre de patients présentant une instabilité lacrymale anormale sans effet sur le contrôle de la pression intraoculaire [214].

■ CONSERVATEURS ALTERNATIFS

De nouveaux conservateurs récemment développés comme alternatives au BAC tels que les Polyquad®, Purite® ou sofZia® ont entraîné des effets cytotoxiques significativement plus faibles [191, 209]. Cependant, leurs effets possibles sur le film lacrymal et la tolérance chez les patients atteints de SSO n'ont pas été suffisamment étudiés.

Autres traitements topiques pouvant provoquer une sécheresse oculaire

De nombreux médicaments topiques et excipients ont été considérés comme provoquant un SSO [181], mais des données spécifiques sur les principes actifs font pour la plupart défaut, car les préparations ophtalmiques sont le plus souvent testées en formulations conservées, ce qui peut gêner l'interprétation sur le rôle respectif du principe actif, des conservateurs et des excipients. Certaines informations peuvent aider à interpréter les résultats, mais une réponse définitive ne sera pas obtenue tant que les médicaments suspects ne seront pas disponibles dans des formulations sans conservateur.

■ BÊTA-BLOQUANTS

Les bêta-bloquants sont des exemples de médicaments généralement considérés comme réduisant la sécrétion lacrymale et provoquant des symptômes de SSO en utilisation clinique. Cependant, lorsqu'ils ont été testés sans conservateur, les bêta-bloquants topiques se sont avérés systématiquement beaucoup moins délétères pour la surface oculaire (voir ci-dessus). Chez des volontaires sains, Ishibashi et al. ont démontré que le timolol conservé provoquait une instabilité du film lacrymal et une perturbation de la fonction de barrière de la cornée significativement plus élevées que le timolol sans conservateur [215]. Des résultats similaires ont été trouvés chez des volontaires sains lors de la comparaison du cartéolol avec ou sans BAC, sans effet visible du bêta-bloquant sans conservateur [200]. Cependant, Kuppens et al. ont constaté que le renouvellement lacrymal restait inférieur à la normale avec le timolol sans conservateur, même si les valeurs étaient meilleures qu'avec le timolol conservé [216].

■ ANTI-ALLERGIQUES

Les antihistaminiques sont connus pour réduire la sécrétion lacrymale au moins lorsqu'ils sont administrés par voie orale. Sur le plan topique, peu de données sont disponibles, d'autant plus que la plupart des préparations sont testées dans des formulations conservées. Dans un modèle expérimental, des différences entre l'épinastine et l'olopatadine ont été trouvées qui ne pouvaient pas être attribuées à BAC, en faveur de l'épinastine qui ne réduisait pas le volume lacrymal [217]. Une étude comparant du kétotifène à 0,025 % non conservé avec du kétotifène 0,05 % conservé a montré une meilleure efficacité et une meilleure tolérance avec la formulation non conservée [195, 218].

■ ANESTHÉSIQUES TOPIQUES ET COMPOSÉS ÉPITHÉLIOTOXIQUES

L'anesthésie topique provoque un SSO en altérant l'arc sensoriel conduisant à la sécrétion lacrymale et également en réduisant la fréquence des clignements. L'utilisation chronique d'anesthésiques topiques peut provoquer une kératite neurotrophique et conduire dans le pire des cas à une fonte cornéenne. Une toxicité cornéenne similaire a été décrite avec l'utilisation de collyres AINS et d'antimétabolites utilisés pour la chirurgie du glaucome ou le *needling* postopératoire. Cependant, un effet toxique direct est plus probable que l'induction d'un SSO.

■ AUTRES EXCIPIENTS PRÉSENTS DANS LES FORMULATIONS TOPIQUES

D'autres excipients courants dans les formulations ophtalmiques (solutions, pommades, suspensions et émulsions) pourraient également contribuer aux symptômes de SSO. De nombreux tensioactifs, solubilisants et agents de conservation courants dans les produits topiques ophtalmiques pourraient également avoir un impact sur la stabilité du film lacrymal. Bien qu'il n'existe

peut-être pas d'études spécifiques sur les effets de chacun de ces ingrédients, il y a de bonnes raisons de penser qu'ils pourraient avoir un impact sur la stabilité ou sur l'épaisseur du film lacrymal. Les effets de ceux-ci pourraient être mieux compris dans les prochaines années à mesure que le marché continuera d'évoluer contre l'utilisation du BAC vers des produits sans conservateur (c'est-à-dire de nouveaux contenants multidoses), ou un conservateur moins délétère (sofZia®, Polyquad®, Purite®, etc.). De plus, les propriétés chimiques de la formulation telles que l'iso-/hypotonie ou le pH peuvent aussi avoir un impact sur le film lacrymal et la tolérance locale lors de l'instillation. Même si on sait peu de choses sur un tel impact, leurs effets sur les yeux secs et les cornées endommagées pourraient être non négligeables.

Prise en charge thérapeutique : recommandations

SUPPRESSION OU RÉDUCTION DES CONSERVATEURS

La stratégie de soustraction est toujours préférable lorsque l'on considère les effets iatrogènes. La première étape est l'identification du rôle d'un médicament, ce qui peut être très difficile lorsque des effets secondaires surviennent tardivement après l'introduction du traitement, lorsque plusieurs médicaments et molécules sont utilisés, lorsque la surface oculaire est altérée de façon concomitante ou lorsque le traitement ne peut pas être interrompu sans mettre en danger la fonction visuelle. L'utilisation de collyres pour soulager les symptômes de SSO peut être nécessaire, mais l'ajout de collyres conservés sur un œil sec induit par d'autres collyres, et probablement le conservateur, est au moins inefficace et au pire une cause d'aggravation supplémentaire. Chaque fois que le médicament est identifié, des efforts doivent être faits pour arrêter le traitement avec conservateur si possible. Comme la toxicité du BAC est dose-dépendante, la réduction du nombre de collyres conservés peut être utile et peut réduire le fardeau des effets secondaires à des niveaux acceptables [188, 214]. Pour traiter le glaucome, des collyres sans conservateur ont été développés dans différentes classes de médicaments ; la trabéculoplastie au laser ou la chirurgie peuvent être des options à envisager lorsque la surface oculaire est gravement altérée et la qualité de vie trop diminuée.

UTILISATION DE CONSERVATEURS ALTERNATIFS

Des conservateurs à faible toxicité ont été développés et ont montré peu ou pas d'effets sur la surface oculaire [199, 209]. Ils peuvent être proposés de manière à soustraire ou réduire les composés les plus toxiques. En cas de SSO, ils peuvent offrir des options plus sûres que celles obtenues avec le BAC.

Futures directions

L'utilisation de composés sans conservateur avec un bon profil de sécurité vis-à-vis du risque de prolifération des micro-organismes est la meilleure option et la plupart des entreprises développent actuellement de tels traitements. Cependant, l'utilisation d'unités unidoses peut être coûteuse, inappropriée pour les patients handicapés et peut soulever des problèmes environnementaux lorsqu'on envisage de jeter ou de recycler des tonnes de plastiques. Les flacons multidoses sans conservateur ont commencé à se développer et pourraient devenir à l'avenir la référence pour un parfait compromis entre simplicité de manipulation, rentabilité et sécurité.

Bibliographie

Les références peuvent être consultées en ligne à l'adresse suivante : http://www.em-consulte.com/e-complement/477020.

Bibliographie

6.1.Toxicité oculaire des médicaments administrés par voie systémique

[1] Ophthalmic toxicology. Taylor & Francis; 1999.
[2] Ophthalmic toxicity by systemic drugs in ophthalmic toxicology. CRC Press; 1999.
[3] Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Scientific challenges in postmarketing surveillance of ocular adverse drug reactions. Am J Ophthalmol 2007;143:145–9.
[4] Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Adverse ocular drug reactions recently identified by the National Registry of Drug-Induced Ocular Side Effects. Ophthalmology 2004;111:1275–9.
[5] Wilcox TK, Bartlett JD. Systemic drug profiles in adult optometric outpatients. J Am Optom Assoc 1988;59:122–6.
[6] Mitchell AC, Brown KW. Chlorpromazine-induced retinopathy. Br J Psychiatry 1995;166:822–3.
[7] Groomer AE, Terry JE, Westblom TU. Subconjunctival and external hemorrhage secondary to oral anticoagulation. J Am Optom Assoc 1990;61:770–5.
[8] Jaanus SD. Ocular side effects of selected systemic drugs. Optom Clin 1992;2:73–96.
[9] Koneru PB, Lien EJ, Koda RT. Oculotoxicities of systemically administered drugs. JOcul Pharmacol 1986;2:385–404.
[10] Fraunfelder FW. Ocular side effects from herbal medicines and nutritional supplements. Am J Ophthalmol 2004;138:639–47.
[11] Connor CG, Flockencier LL, Hall CW. The influence of gender on the ocular surface. J Am Optom Assoc 1999;70:182–6.
[12] Moorthy RS, Valluri S. Ocular toxicity associated with systemic drug therapy. Curr Opin Ophthalmol 1999;10:438–46.
[13] Santaella RM, Fraunfelder FW. Ocular adverse effects associated with systemic medications: recognition and management. Drugs 2007;67:75–93.
[14] Hollander DA, Aldave AJ. Drug-induced corneal complications. Curr Opin Ophthalmol 2004;15:541–8.
[15] Cumming RG, Mitchell P. Medications and cataract. The Blue Mountains Eye Study Ophthalmology 1998;105:1751–8.
[16] Carnahan MC, Goldstein DA. Ocular complications of topical, peri-ocular, and systemic corticosteroids. Curr Opin Ophthalmol 2000;11:478–83.
[17] James ER. The etiology of steroid cataract. J Ocul Pharmacol Ther 2007;23:403–20.
[18] Jobling AI, Augusteyn RC. What causes steroid cataracts ? A review of steroid-induced posterior subcapsular cataracts. Clin Exp Optom 2002;85:61–75.
[19] Lubkin VL. Steroid cataract- -a review and a conclusion. J Asthma Res 1977 ; 14 : 55-9.
[20] Fraundfelder FW. Corneal toxicity from topical ocular and systemic medications. Cornea 2006;25(10):1333–8.
[21] Yam JCS, Kwok AKH. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. Hong Kong Med J 2006;12:294–304.
[22] Gowda GS, Hegde A, Shanbhag V, et al. Kerato-lenticular ocular deposits and visual impairment with prolonged chlorpromazine use : a case series. Asian J Psychiatr 2017;25:188–90.
[23] Richa S, Yazbek JC. Ocular adverse effects of common psychotropic agents : a review. CNS Drugs 2010;24:501–26.
[24] Raizman MB, et al. Drug-induced corneal epithelial changes. Surv Ophthalmol 2017;62:286–301.
[25] Alshehri M, Joury A. Ocular adverse effects of amiodarone : a systematic review of case reports. Optom Vis Sci 2020;97:536–42.
[26] Dammacco R, Guerriero S, Alessio G, Dammacco F. Natural and iatrogenic ocular manifestations of rheumatoid arthritis : a systematic review. Int Ophthalmol 2022;42:689–711.
[27] Fraunfelder FW. Ocular side effects associated with isotretinoin. Drugs Today (Barc) 2004;40:23–7.
[28] See JA, Weller P. Ocular complications of PUVA therapy. Australas J Dermatol 1993;34:1–4.
[29] Sachs R, Zagelbaum BM, Hersh PS. Corneal complications associated with the use of crack cocaine. Ophthalmology 1993;100:187–91.
[30] Vuillemey L, et al. Corneal toxicity of mirvetuximab soravtansine : a case report. JFr Ophtalmol 2022. S0181-5512(22)00059-6.
[31] Eaton JS, Miller PE, Mannis MJ, Murphy CJ. Ocular adverse events associated with antibody-drug conjugates in human clinical trials. J Ocul Pharmacol Ther 2015;31:589–604.
[32] Lanfant L. Corneal perforation with tyrosine kinase inhibitor chemotherapy : Regorafenib. J Fr Ophtalmol 2021;44:544–8.
[33] Luo C, Chen X, Jin H, Yao K. The association between gout and cataract risk : a meta-analysis. PLoS One 2017;12, e0180188.
[34] Fraunfelder FT, LaBraico JM, Meyer SM. Adverse ocular reactions possibly associated with isotretinoin. Am J Ophthalmol 1985;100:534–7.
[35] Fraunfelder FT, Fraunfelder FW, Edwards R. Ocular side effects possibly associated with isotretinoin usage. Am J Ophthalmol 2001;132:299–305.
[36] Chiu AM. Minocycline treatment and pseudotumor cerebri syndrome. Am J Ophthalmol 1998;126:116–21.
[37] Al Awamlh Al Hussein, S, Taubenslag KJ, Gangaputra S. Minocycline-induced scleral pigmentation. Am J Ophthalmol Case Rep 2022;26, 101386.
[38] Ahmad R, Mehta H. The ocular adverse effects of oral drugs. Aust Prescr 2021;44:129–36.
[39] Imperia PS, Lazarus HM, Lass JH. Ocular complications of systemic cancer chemotherapy. Surv Ophthalmol 1989;34:209–30.
[40] Batta B, Trechot F, Cloché V, et al. Vincristine-induced unilateral ptosis : case report and review of the literature. J Fr Ophtalmol 2013;36:683–6.
[41] Crandall DC, Leopold IH. The influence of systemic drugs on tear constituents. Ophthalmology 1979;86:115–25.
[42] Smidt D, Torpet LA, Nauntofte B, et al. Associations between oral and ocular dryness, labial and whole salivary flow rates, systemic diseases and medications in a sample of older people. Community Dent Oral Epidemiol 2011;39:276–88.
[43] Vessey MP, et al. Oral contraception and eye disease : findings in two large cohort studies. Br J Ophthalmol 1998;82:538–42.
[44] Erdem U. Dry eye in post-menopausal women using hormone replacement therapy. Maturitas 2007;56:257–62.
[45] Sullivan DA. Are women with Sjögren's syndrome androgen-deficient ? JRheumatol 2003;30:2413–9.
[46] He B, Iovieno A, Etminan M, et al. Effects of hormonal contraceptives on dry eye disease : a population-based study. Eye (Lond) 2022;36:634–8.
[47] Uncu G, Avci R, Uncu Y, et al. The effects of different hormone replacement therapy regimens on tear function, intraocular pressure and lens opacity. Gynecol Endocrinol 2006;22:501–5.
[48] Brink HM, Beex LV. Punctal and canalicular stenosis associated with systemic fluorouracil therapy. Report of five cases and review of the literature. Doc Ophthalmol 1995;90:1–6.
[49] Moorthy RS, Moorthy MS, Cunningham ET. Drug-induced uveitis. Curr Opin Ophthalmol 2018;29:588–603.
[50] Abdalla Elsayed MEA, Kozak I. Pharmacologically induced uveitis. Surv Ophthalmol 2021;66:781–801.
[51] Moorthy RS, Valluri S, Jampol LM. Drug-induced uveitis. Surv Ophthalmol 1998;42:557–70.
[52] Naranjo CA. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981;30:239–45.
[53] Pazianas M, Clark EM, Eikein PA, et al. Inflammatory eye reactions in patients treated with bisphosphonates and other osteoporosis medications : cohort analysis using a national prescription database. J Bone Miner Res 2013;28(3):455–63.
[54] Jin X, Shou Z, Shao Y, Bian P. Zoledronate-induced acute anterior uveitis : a three-case report and brief review of literature. Arch Osteoporos 2021;16:104.
[55] Keren S. Aminobisphosphonate-associated orbital and ocular inflammatory disease. Acta Ophthalmol 2019;97:e792–9.
[56] Chaknis MJ, Brooks SE, Mitchell KT, Marcus DM. Inflammatory opacities of the vitreous in rifabutin-associated uveitis. Am J Ophthalmol 1996;122:580–2.
[57] Siegal FP. Dose-limiting toxicity of rifabutin in AIDS-related complex : syndrome of arthralgia/arthritis. AIDS 1990;4:433–41.

[58] Herd MK. Intraoperative floppy-iris syndrome with doxazosin. J Cataract Refract Surg 2007;33:562.
[59] Oshika T. Incidence of intraoperative floppy iris syndrome in patients on either systemic or topical alpha(1)-adrenoceptor antagonist. Am J Ophthalmol 2007;143:150–1.
[60] Schwinn DA, Afshari NA. Alpha(1)-Adrenergic receptor antagonists and the iris : new mechanistic insights into floppy iris syndrome. Surv Ophthalmol 2006;51:501–12.
[61] Christou CD. Silodosin as a predisposing factor of intraoperative floppy iris syndrome (IFIS) : an observational propensity score-matching cohort study. Int Ophthalmol 2022;42:393–9.
[62] Taban M, Dupps WJ, Mandell B, Perez VL. Etanercept (enbrel)-associated inflammatory eye disease : case report and review of the literature. Ocul Immunol Inflamm 2006;14(3):145–50.
[63] Abdalla Elsayed MEA, Kozak I. Pharmacologically induced uveitis. Surv Ophthalmol 2021;66:781–801.
[64] Kristinsson JK, Hannesson OB, Sveinsson OT, Horleifsson H. Bilateral anterior uveitis and retinal haemorrhages after administration of trimethoprim. Acta Ophthalmol Scand 1997;75:314–5.
[65] Song M-Y, Azen SP, Buley A, et al. Effect of anti-cytomegalovirus therapy on the incidence of immune recovery uveitis in AIDS patients with healed cytomegalovirus retinitis. Am J Ophthalmol 2003;136(4):696–702.
[66] Samalia P, Sims J, Niederer R. Drug-induced ocular inflammation. N Z Med J 2020;133:83–94.
[67] Alkan S, Evlice O, Ağın A. The evaluation of cases with ocular complications due to Bacillus Calmette-Guerin (BCG) treatment using the pool analysis method. Semin Ophthalmol 2021;1–6.
[68] Shifera AS, Leoncavallo A, Sherwood M. Probable association of an attack of bilateral acute angle-closure glaucoma with duloxetine. Ann Pharmacother 2014;48:936–9.
[69] Sierra-Rodriguez MA, Saenz-Frances F, Santos-Bueso E, et al. Chronic angle-closure glaucoma related to paroxetine treatment. Semin Ophthalmol 2013;28:244–6.
[70] Halperin E, Yolton RL. Is the driver drunk ? Oculomotor sobriety testing. J Am Optom Assoc 1986;57:654–7.
[71] Park JSY, Sharma RA, Sharma V. Ophthalmic adverse effects of lithium. Int Clin Psychopharmacol 2020;35:69–73.
[72] Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Oculogyric crisis in patients taking cetirizine. Am J Ophthalmol 2004;137:355–7.
[73] Postel EA, Assalian A, Epstein DL. Drug-induced transient myopia and angle-closure glaucoma associated with supraciliary choroidal effusion. Am J Ophthalmol 1996;122:110–2.
[74] Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Keates EU. Topiramate-associated acute, bilateral, secondary angle-closure glaucoma. Ophthalmology 2004;111:109–11.
[75] Rhee DJ, Ramos-Esteban JC, Nipper KS. Rapid resolution of topiramate-induced angle-closure glaucoma with methylprednisolone and mannitol. Am J Ophthalmol 2006;141:1133–4.
[76] Sekeroglu MA, Hekimoglu E, Anayol MA, et al. An overlooked effect of systemic anticholinergics : alteration on accommodation amplitude. Int J Ophthalmol 2016;9:743–5.
[77] Hiatt RL, Fuller IB, Smith L, et al. Systemically administered anticholinergic drugs and intraocular pressure. Arch Ophthalmol 1970;84:735–40.
[78] Alarfaj MA, Almater AI. Olanzapine-induced acute angle closure. Am J Case Rep 2021;22, e934432.
[79] Tierney DW. Ocular chrysiasis. J Am Optom Assoc 1988;59:960–2.
[80] Tripathi RC, Parapuram SK, Tripathi BJ, et al. Corticosteroids and glaucoma risk. Drugs Aging 1999;15:439–50.
[81] Zhang X, Ognibene CM, Clark AF, Yorio T. Dexamethasone inhibition of trabecular meshwork cell phagocytosis and its modulation by glucocorticoid receptor beta. Exp Eye Res 2007;84:275–84.
[82] Gross FJ, Schuman JS. Reduced ocular hypotensive effect of topical β-blockers in glaucoma patients receiving oral β-blockers. J Glaucoma 1992 ;1:174–7.
[83] Shapiro D. The ocular manifestations of the cannabinols. Ophthalmologica 1974 ;168:366–9.
[84] Wolin MJ. Digoxin visual toxicity with therapeutic blood levels of digoxin. Am J Ophthalmol 1998 ;125:406–7.
[85] Mecklenburg L, Schraermeyer U. An overview on the toxic morphological changes in the retinal pigment epithelium after systemic compound administration. Toxicol Pathol 2007 ;35:252–67.
[86] Shah GK, Auerbach DB, Augsburger JJ, Savino PJ. Acute thioridazine retinopathy. Arch Ophthalmol 1998 ;116:826–7.
[87] Marmor MF. Hydroxychloroquine at the recommended dose (< or = 6.5 mg/kg/day) is safe for the retina in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatol 2004 ;22:143–4.
[88] Abdulaziz N, Shah AR, McCune WJ. Hydroxychloroquine : balancing the need to maintain therapeutic levels with ocular safety : an update. Curr Opin Rheumatol 2018 ;30:249–55.
[89] Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. JAMA Ophthalmol 2014 ;132:1453–60.
[90] Yusuf IH, Sharma S, Luqmani R, Downes SM. Hydroxychloroquine retinopathy. Eye (Lond) 2017 ;31:828–45.
[91] Costedoat-Chalumeau N. A critical review of the effects of hydroxychloroquine and chloroquine on the eye. Clin Rev Allergy Immunol 2015 ;49:317–26.
[92] Giocanti-Aurégan A. Variability of chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy among various ethnicities. J Fr Ophtalmol 2018 ;41:363–7.
[93] Kaplan YC, Ozsarfati J, Nickel C, Koren G. Reproductive outcomes following hydroxychloroquine use for autoimmune diseases : a systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol 2016 ;81:835–48.
[94] Franquet N, Bohere E, Copin J, et al. Toxicité oculaire de la fluméquine. J Fr Ophtalmol 2008 ;31:178.
[95] Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine : implications for rheumatology. Nat Rev Rheumatol 2020 ;16:155–66.
[96] Lee DH. Pericentral hydroxychloroquine retinopathy in Korean patients. Ophthalmology 2015 ;122:1252–6.
[97] Marmor MF. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. Ophthalmology 2011 ;118:415–22.
[98] Toler SM. Oxidative stress plays an important role in the pathogenesis of drug-induced retinopathy. Exp Biol Med (Maywood) 2004 ;229:607–15.
[99] Song D, Nadelmann J, Yu Y, VanderBeek BL. Association of retinal vascular occlusion with women filling a prescription for female hormone therapy. JAMA Ophthalmol 2021 ;139:42–8.
[100] Graham CM, Blach RK. Indomethacin retinopathy : case report and review. Br J Ophthalmol 1988 ;72:434–8.
[101] Small KW, Garabetian CA, Shaya FS. Macular degeneration and aspirin use. Retina 2017 ;37:1630–5.
[102] Gorin MB. Long-term tamoxifen citrate use and potential ocular toxicity. Am J Ophthalmol 1998 ;125:493–501.
[103] Bourla DH, Sarraf D, Schwartz SD. Peripheral retinopathy and maculopathy in high-dose tamoxifen therapy. Am J Ophthalmol 2007 ;144:126–8.
[104] Gualino V, Cohen SY, Delyfer MN, et al. Optical coherence tomography findings in tamoxifen retinopathy. Am J Ophthalmol 2005 ;140:757–8.
[105] Kim HA, Lee S, Eah KS, Yoon YH. Prevalence and risk factors of tamoxifen retinopathy. Ophthalmology 2020 ;127:555–7.
[106] Chrousos GA, Oldfield EH, Doppman JL, Cogan DG. Prevention of ocular toxicity of carmustine (BCNU) with supraophthalmic intracarotid infusion. Ophthalmology 1986 ;93:1471–5.
[107] Niro A. Ocular toxicity in metastatic melanoma patients treated with mitogen-activated protein kinase kinase inhibitors : a case series. Am J Ophthalmol 2015 ;160:959–967.e1.
[108] Fortes BH, Liou H, Dalvin LA. Ophthalmic adverse effects of taxanes : the Mayo clinic experience. Eur J Ophthalmol 2022 ;32:602–11.
[109] Iferkhass S. Bilateral non-arteritic ischemic optic neuropathy during treatment of viral hepatitis C with pegylated interferon and Ribavirin. J Fr Ophtalmol 2015 ;38:34–40.
[110] Daneshvar H. Symptomatic and asymptomatic visual loss in patients taking vigabatrin. Ophthalmology 1999 ;106:1792–8.
[111] Wright T. Vigabatrin toxicity in infancy is associated with retinal defect in adolescence : a prospective observational study. Retina 2017 ;37:858–66.

[112] Origlieri C. Optical coherence tomography to monitor vigabatrin toxicity in children. J AAPOS 2016 ;20:136–40.
[113] Garcia-Martin E. Progressive functional and neuroretinal affectation in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod. J Neuroophthalmol 2021 ;41:e415–23.
[114] Sekeryapan B, Dılek N, Oner V, et al. Retinal nerve fiber layer and ganglion cell layer thickness in patients receiving systemic isotretinoin therapy. Int Ophthalmol 2013 ;33:481–4.
[115] Haimovici R, Gragoudas ES, Duker JS, et al. Central serous chorioretinopathy associated with inhaled or intranasal corticosteroids. Ophthalmology 1997 ;104:1653–60.
[116] Jain N, Li AL, Yu Y, VanderBeek BL. Association of macular disease with long-term use of pentosan polysulfate sodium : findings from a US cohort. Br J Ophthalmol 2020 ;104:1093–7.
[117] Leung EH. Pentosan polysulfate sodium-associated pigmentary retinopathy : risk factors and fundus findings. Clin Ophthalmol 2021 ;15:4809–16.
[118] McGwin G, MacLennan P, Owsley C. Association between pentosan polysulfate sodium and retinal disorders. JAMA Ophthalmol 2022 ;140:37–42.
[119] Tsai RK, Lee YH. Reversibility of ethambutol optic neuropathy. J Ocul Pharmacol Ther 1997 ;13:473–7.
[120] Song W, Si S. The rare ethambutol-induced optic neuropathy : a case-report and literature review. Medicine (Baltimore) 2017 ;96, e5889.
[121] Garrett CR. Optic neuritis in a patient on ethambutol and isoniazid evaluated by visual evoked potentials : case report. Mil Med 1985 ;150:43–6.
[122] Shaikh S. Retinal evaluation of patients on chronic amiodarone therapy. Retina 2003 ;23:354–9.
[123] Thon OR, Gittinger JW. Medication-related pseudotumor cerebri syndrome. Semin Ophthalmol 2017 ;32:134–43.

6.2.Toxicité oculaire des médicaments ophtalmologiques

[124] Quan A, Huang A, Galor A. Ciprofloxacin corneal deposits with complete dissipation after switching to moxifloxacin. JAMA Ophthalmology 2020 ;138, e190921.
[125] Elia M, Khodadadeh S, Chow J. Corneal crystalline deposits associated with topically applied gatifloxacin. Cornea 2014 ;33:638–9.
[126] Smith A, Pennefather P, Kaye S, et al. Fluoroquinolones Drugs 2001 ;61:747–61.
[127] Kachi S, Hirano K, Takesue Y, et al. Unusual corneal deposit after the topical use of cyclosporine as eyedrops. Am J Ophthalmol 2000 ;130:667–9.
[128] Babitha V, Prasannakumary C, Fathima Z, et al. Postoperative corneal deposits the following polypharmacy. J Clin Ophthalmol Res 2016 ;4:155.
[129] Yeung SC, Park JY, Park D, et al. The effect of systemic and topical ophthalmic medications on choroidal thickness : a review. Br J Clin Pharmacol 2022 ;88(6):2673–85.
[130] Gail H, Kaufman R, Kalveram CM. Adverse reactions to local anesthetics : analysis of 197 cases. J Allergy Clin Immunol 1996 ;97:933–7.
[131] Boljka M, Kolar G, Videnšek J. Toxic side effects of local anaesthetics on the human cornea. Br J Ophthalmol 1994 ;78:386–9.
[132] Nam SM, Lee HK, Kim EK, et al. Comparison of corneal thickness after the instillation of topical anesthetics : proparacaine versus oxybuprocaine. Cornea 2006 ;25:51–4.
[133] Jaenen N, Baudouin C, Pouliquen P. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. Eur J Ophthalmol 2007 ;17:341–9.
[134] Mocan MC, Uzunosmanoglu E, Kocabeyoglu S, et al. The association of chronic topical prostaglandin analog use with meibomian gland dysfunction. J Glaucoma 2016 ;25(9):770–4.
[135] Martone G, Frezzotti P, Tosi GM, et al. An in vivo confocal microscopy analysis of effects of topical antiglaucoma therapy with preservative on corneal innervation and morphology. Am J Ophthalmol 2009 ;147(4):725–735.e1.
[136] Kuppens EV, Stolwijk TR, de Keizer RJ, et al. Basal tear turnover and topical timolol in glaucoma patients and healthy controls by fluorophotometry. Invest Ophthalmol Vis Sci 1992 ;33(12):3442–8.
[137] Thygesen J, Aaen K, Theodorsen F, et al. 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. Acta Ophthalmol Scand 2000 ;78(1):37–44.
[138] Osborne SA, Montgomery DM, Morris D, et al. Alphagan allergy may increase the propensity for multiple eye-drop allergy. Eye (Lond) 2005 ;19(2):129–37.
[139] Wirtitsch MG, Findl O, Heinzl H, et al. Effect of dorzolamide hydrochloride on central corneal thickness in humans with cornea guttata. Arch Ophthalmol 2007 ;125(10):1345–50.
[140] Katsanos A, Riva I, Bozkurt B, et al. A new look at the safety and tolerability of prostaglandin analogue eyedrops in glaucoma and ocular hypertension. Expert Opin Drug Saf 2022 ;21(4):525–39.
[141] Feldman RM. Conjunctival hyperemia and the use of topical prostaglandins in glaucoma and ocular hypertension. J Ocul Pharmacol Ther 2003 ;19:23–35.
[142] Cantor LB. Clinical pharmacology of bimatoprost. Expert Opin Drug Metab 2005 ;1:151–7.
[143] Robin AL. The role of alpha-agonists in glaucoma therapy. Curr Opin Ophthalmol 1997 ;8(2):42–9.
[144] Hook SR, Holladay JT, Prager TC, et al. Transient myopia induced by sulfonamides. Am J Ophthalmol 1986 ;101:495–6.
[145] Al-Khersan H, Flynn Jr HW, Townsend JH. Retinal detachments associated with topical pilocarpine use for presbyopia : pilocarpine-associated retinal detachments. Am J Ophthalmol 2022 : S0002-9394 (22) 00207-0.
[146] Baudouin C, Pisella PJ, Fillacier K, et al. Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs : human and animal studies. Ophthalmology 1999 ;106(3):556–63.
[147] Vitoux MA, Kessal K, Melik Parsadaniantz S, et al. Benzalkonium chloride-induced direct and indirect toxicity on corneal epithelial and trigeminal neuronal cells : proinflammatory and apoptotic responses in vitro. Toxicol Lett 2020 ;319:74–84.
[148] Zhang X, Vadoothker S, Munir WM, et al. Ocular surface disease and glaucoma medications : a clinical approach. Eye Contact Lens 2019 ;45(1):11–8.
[149] Suzuki K, Teranishi S, Sagara T, et al. Safety and efficacy of benzalkonium chloride-optimized tafluprost in Japanese glaucoma patients with existing superficial punctate keratitis. J Glaucoma 2015 ;24(6):e145–50.
[150] Cochereau I. Les risques des anti-infectieux. J Fr Ophtalmol 2007 ;30(4):414–6.
[151] Naito T, Shiota H, Mimura Y. Side effects in the treatment of herpetic keratitis. Curr Eye Res 1987 ;6(1):237–9.
[152] Chan W, Wiggs JL, Sobrin L. The genetic influence on corticosteroid-induced ocular hypertension : a field positioned for discovery. Am J Ophthalmol 2019 ;202:1–5.
[153] Mindel JS, Tavitian HO, Smith Jr H, et al. Comparative ocular pressure elevation by medrysone, fluorometholone, and dexamethasone phosphate. Arch Ophthalmol 1980 ;98(9):1577–8.
[154] Sandoval HP, De Castro LE, Vroman DT, et al. Evaluation of 0.4 % ketorolac tromethamine ophthalmic solution versus 0.5 % ketorolac tromethamine ophthalmic solution after phacoemulsification and intraocular lens implantation. J Ocul Pharmacol Ther 2006 ;22(4):251–7.
[155] Rigas B, Huang W, Honkanen R. NSAID-induced corneal melt : clinical importance, pathogenesis, and risk mitigation. Surv Ophthalmol 2020 ;65(1):1–11.
[156] Flach AJ. Corneal melts associated with topically applied nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Trans Am Ophthalmol Soc 2001 ;99:205–12.
[157] Rouimi F, Bouillot A, Baudouin C, et al. Ciclosporine A topique et risque de néoplasie de la surface oculaire. J Fr Ophtalmol 2018 ;41(2):122–8.
[158] Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database Syst Rev 2019 ;3(3):CD005139.
[159] Bakri SJ, Thorne JE, Ho AC, et al. Safety and efficacy of anti-vascular endothelial growth factor therapies for neovascular age-related macular degeneration : a report by the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology 2019 ; 126(1) : 55-63.

[160] Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham Jr ET, et al. VEGF inhibition study in ocular neovascularization clinical trial group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2004 ;351(27):2805–16.
[161] Meredith TA, McCannel CA, Barr C, et al. Postinjection endophthalmitis in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials (CATT). Ophthalmology 2015 ;122(4):817–21.
[162] Silva R, Axer-Siegel R, Eldem B, et al. and the SECURE Study Group, The SECURE study : long-term safety of ranibizumab 0.5 mg in neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 2013 ;120(1):130–9.
[163] Holz FG, Amoaku W, Donate J, et al. and the SUSTAIN Study Group. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration : the SUSTAIN study. Ophthalmology 2011 ;118(4):663–71.
[164] Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006 ;355:1419e31.
[165] Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration N Engl J Med 2006 ;355:1432e44.
[166] Bakri SJ, Moshfeghi DM, Francom S, et al. Intraocular pressure in eyes receiving monthly ranibizumab in 2 pivotal age-related macular degeneration clinical trials. Ophthalmology 2014 ;121:1102e8.
[167] Dedania VS, Bakri SJ. Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal anti-VEGF agents : what is the evidence ? Retina 2015 ;35:841e–58.
[168] Bakri SJ, Pulido JS, McCannel CA, et al. Immediate intraocular pressure changes following intravitreal injections of triamcinolone, pegaptanib, and bevacizumab. Eye (Lond) 2009 ;23:181e–5.
[169] Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, et al. GEFAL Study Group. Ranibizumab versus bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration : results from the GEFAL noninferiority randomized trial. Ophthalmology 2013 ;120:2300e–9.
[170] CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Ying GS, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2011 ;364:1897e–908.
Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al. Comparison of age-related macular degeneration treatments trials (CATT) research group. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration : two-year results. Ophthalmology 2012 ;119:1388e–98.
[172] Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. Ophthalmology 2012 ;119:2537e–48.
[173] Leleu I, Penaud B, Blumen-Ohana E, et al. Hypertonie intraoculaire retardée liée aux injections intravitréennes répétées d'anti-VEGF : des cas nécessitant une chirurgie filtrante. J Fr Ophtalmol 2018 ;41(9):789–801.
[174] Sahlin S, Linderoth R. Eyelid botulinum toxin injections for the dry eye. Dev Ophthalmol 2008 ;41:187–92.

6.3.Médicaments topiques et conservateurs

[175] Fechtner RD, Godfrey GD, Budenz D. Prevalence of ocular surface complaints in patients with glaucoma using topical intraocular pressure-lowering medications. Cornea 2010 ;29:618–21.
[176] Lemij HG, Van der Windt C, Baudouin C. Patient satisfaction with glaucoma therapy : reality or myth ? Clin Ophthalmol 2015 ;9:785–93.
[177] Gomes JAP, Azar DT, Baudouin C, et al. TFOS DEWS II iatrogenic report. Ocul Surf 2017 ;15:511–38.
[178] Wong ABC, Wang MTM, Liu K, et al. Exploring topical antiglaucoma medication effects on the ocular surface in the context of the current understanding of dry eye. Ocul Surf 2018 ;16:289–93.
[179] Konstas AG, Labbé A, Katsanos A, et al. The treatment of glaucoma using topical preservative-free agents : an evaluation of safety and tolerability. Expert Opin Drug Saf 2021 ;20:453–66.
[180] Baudouin C, Aragona P, Messmer EM, et al. Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease : proceedings of the OCEAN group meeting. Ocul Surf 2013 ;11:246–58.
[181] Fraunfelder FT, Sciubba JJ, Mathers WD. The role of medications in causing dry eye. JOphthalmol 2012 ;, 285851.
[182] Bonneau N, Baudouin C, Brignole-Baudouin F. AOP and IATA applied to ocular surface toxicity. Regul Toxicol Pharmacol 2021 ;125, 105021.
[183] Labbe A, Terry O, Brasnu E, et al. Tear film osmolarity in patients treated for glaucoma or ocular hypertension. Cornea 2012 ;31:994–9.
[184] Corrales RM, De Paiva CS, Li DQ, et al. Entrapment of conjunctival goblet cells by desiccation-induced cornification. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011 ;52:3492–9.
[185] Contreras-Ruiz L, Masli S. Immunomodulatory cross-talk between conjunctival goblet cells and dendritic cells. PLoS One 2015 ;10, e0120284.
[186] Erb C, Gast U, Schremmer D. German register for glaucoma patients with dry eye. I. Basic outcome with respect to dry eye. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2008 ;246:1593–601.
[187] Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. Br J Ophthalmol 2002 ;86:418–23.
[188] Jaenen N, Baudouin C, Pouliquen P, et al. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. Eur J Ophthalmol 2007 ;17:341–9.
[189] Baudouin C, Renard JP, Nordmann JP, et al. Prevalence and risk factors for ocular surface disease among patients treated over the long term for glaucoma or ocular hypertension. Eur J Ophthalmol 2012 ;23:47–54.
[190] Rossi GC, Tinelli C, Pasinetti GM, et al. Dry eye syndrome-related quality of life in glaucoma patients. Eur J Ophthalmol 2009 ;19:572–9.
[191] Baudouin C, Labbe A, Liang H, et al. Preservatives in eyedrops : the good, the bad and the ugly. Prog Retin Eye Res 2010 ;29:312–34.
[192] Baudouin C, Kolko M, Melik-Parsadaniantz S, Messmer EM. Inflammation in glaucoma : From the back to the front of the eye, and beyond. Prog Retin Eye Res 2021 ;83, 100916.
[193] Zhang R, Park M, Richardson A, et al. Dose-dependent benzalkonium chloride toxicity imparts ocular surface epithelial changes with features of dry eye disease. Ocul Surf 2020 ;18:158–69.
[194] Uter W, Lessmann H, Geier J, Schnuch A. Is the irritant benzalkonium chloride a contact allergen ? A contribution to the ongoing debate from a clinical perspective. Contact Dermatitis 2008 ;58:359–63.
[195] Boboridis KG, Kozeis N, Konstas AG. Revisiting ocular allergy : evaluating symptoms, benzalkonium chloride and efficacy of topical ketotifen 0.025. Ocul Immunol Inflamm 2020 ;28:188–90.
[196] Herreras JM, Pastor JC, Calonge M, Asensio VM. Ocular surface alteration after long-term treatment with an antiglaucomatous drug. Ophthalmology 1992 ;99:1082–8.
[197] Pisella PJ, Debbasch C, Hamard P, et al. Conjunctival proinflammatory and proapoptotic effects of latanoprost and preserved and unpreserved timolol : an ex vivo and in vitro study. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004 ;45:1360–8.
[198] Chung SH, Lee SK, Cristol SM, et al. Impact of short-term exposure of commercial eyedrops preserved with benzalkonium chloride on precorneal mucin. Mol Vis 2006 ;12:415–21.
[199] Kahook MY, Noecker R. Quantitative analysis of conjunctival goblet cells after chronic application of topical drops. Adv Ther 2008 ;25:743–51.
[200] Baudouin C, De Lunardo C. Short-term comparative study of topical 2 % carteolol with and without benzalkonium chloride in healthy volunteers. Br J Ophthalmol 1998 ;82:39–42.
[201] Göbbels M, Spitznas M. Corneal epithelial permeability of dry eyes before and after treatment with artificial tears. Ophthalmology 1992 ;99:873–8.
[202] Magny R, Auzeil N, Olivier E, et al. Lipidomic analysis of human corneal epithelial cells exposed to ocular irritants highlights the role of phospholipid and sphingolipid metabolisms in detergent toxicity mechanisms. Biochimie 2020 ;178:148–57.
[203] Clouzeau C, Godefroy D, Riancho L, et al. Hyperosmolarity potentiates toxic effects of benzalkonium chloride on conjunctival epithelial cells in vitro. Mol Vis 2012 ;18:851–63.

[204] Warcoin E, Clouzeau C, Roubeix C, et al. Hyperosmolarity and benzalkonium chloride differently stimulate inflammatory markers in conjunctiva-derived epithelial cells in vitro. Ophthalmic Res 2017;58:40–8.
[205] Sarkar J, Chaudhary S, Namavari A, et al. Corneal neurotoxicity due to topical benzalkonium chloride. Invest Ophthalmol Vis Sci 2012;53:1792–802.
[206] Launay PS, Reboussin E, Liang H, et al. Ocular inflammation induces trigeminal pain, peripheral and central neuroinflammatory mechanisms. Neurobiol Dis 2016;88:16–28.
[207] Martone G, Frezzotti P, Tosi GM, et al. An in vivo confocal microscopy analysis of effects of topical antiglaucoma therapy with preservative on corneal innervation and morphology. Am J Ophthalmol 2009;147(4):725–735.e1.
[208] Denoyer A, Godefroy D, Celerier I. CX3CL1 expression in the conjunctiva is involved in immune cell trafficking during toxic ocular surface inflammation. Mucosal Immunol 2012;5:702–11.
[209] Lee HJ, Jun RM, Cho MS, Choi KR. Comparison of the ocular surface changes following the use of two different prostaglandin F2alpha analogues containing benzalkonium chloride or polyquad in rabbit eyes. Cutan Ocul Toxicol 2015;34:195–202.
[210] Baudouin C, Liang H, Hamard P, et al. The ocular surface of glaucoma patients treated over the long term expresses inflammatory markers related to both T-helper 1 and T-helper 2 pathways. Ophthalmology 2008;115:109–15.
[211] Zhivov A, Kraak R, Bergter H, et al. Influence of benzalkonium chloride on langerhans cells in corneal epithelium and development of dry eye in healthy volunteers. Curr Eye Res 2010;35:762–9.
[212] Uusitalo H, Chen E, Pfeiffer N, et al. Switching from a preserved to a preservative-free prostaglandin preparation in topical glaucoma medication. Acta Ophthalmol 2010;88:329–36.
[213] Kestelyn PA, Kestelyn PG, De Bacquer D, Stevens AM. Switch from BAK-preserved to preservative-free latanoprost decreases anterior chamber flare in POAG patients. Int Ophthalmol 2019;39:105–9.
[214] Goldberg I, Graham SL, Crowston JG, et al. Clinical audit examining the impact of benzalkonium chloride-free anti-glaucoma medications on patients with symptoms of ocular surface disease. Clin Experiment Ophthalmol 2015;43:214–20.
[215] Ishibashi T, Yokoi N, Kinoshita S. Comparison of the short-term effects on the human corneal surface of topical timolol maleate with and without benzalkonium chloride. JGlaucoma 2003;12:486–90.
[216] Kuppens EV, De Jong CA, Stolwijk TR, et al. Effect of timolol with and without preservative on the basal tear turnover in glaucoma. Br J Ophthalmol 1995;79:339–42.
[217] Villareal AL, Farley W, Pflugfelder SC. Effect of topical ophthalmic epinastine and olopatadine on tear volume in mice. Eye Contact Lens 2006;32:272–6.
[218] Leonardi A, Capobianco D, Benedetti N, et al. Efficacy and tolerability of ketotifen in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis : comparison between ketotifen 0.025 % and 0.05 % eye drops. Ocul Immunol Inflamm 2019;27:1352–6.

CHAPITRE 7

Mise sur le marché du médicament en ophtalmologie

C. BARDIN

L'essentiel

➤ La recherche clinique est encadrée par des lois précises, dont il convient de connaître les contenus et de suivre les évolutions.

➤ Alors que de très nombreux médicaments rentrent en essais cliniques ophtalmologiques, un nombre très restreint atteint le stade d'autorisation de mise sur le marché.

➤ Seuls les médicaments qui ont rempli toutes les exigences réglementaires et démontré un bénéfice rendu suffisant pourront en effet devenir accessibles aux patients.

➤ En ophtalmologie, peu de critères d'efficacité sont reconnus par les autorités de santé, car ceux-ci exigent des critères d'évaluation fonctionnels. Plus récemment, des critères anatomiques de substitution ont été acceptés et pourraient faciliter le développement de nouveaux médicaments.

Phases de développement d'un médicament et aspects réglementaires

LES ÉTAPES DU DÉVELOPPEMENT D'UN MÉDICAMENT

Parmi les étapes clés du développement d'un médicament, la phase préclinique permet d'évaluer une molécule sur des cellules en culture (in vitro) et chez l'animal (in vivo). La phase clinique permet ensuite de passer chez l'homme, pour tester la molécule chez des personnes saines, puis évaluer sa sécurité et son intérêt chez des malades.

L'évaluation clinique repose sur trois phases.

- La phase I est menée sur un nombre limité de volontaires, sains ou malades en fonction de la molécule évaluée. Il s'agit de la tester pour la première fois chez l'homme afin d'observer son évolution dans l'organisme en fonction du temps (pharmacocinétique) et d'évaluer sa sécurité. Ces essais permettent de déterminer la dose maximale tolérée (DMT, ou *maximal tolerated dose* [MTD]) avec des ascensions de doses par paliers et suivant des méthodologies bien standardisées. Ces essais sont réalisés dans des centres d'investigations clinique (CIC).
- La phase II se déroule chez des volontaires malades. L'objectif est de déterminer la tolérance et l'efficacité de la molécule. Une première étape permet de déterminer la dose minimale efficace, pour laquelle les effets indésirables sont inobservables ou minimes. La deuxième étape est réalisée avec des petits effectifs homogènes et des administrations répétées du médicament, limitées dans le temps.
- La phase III a comme objectif la démonstration et la confirmation d'efficacité du médicament. Elle permet d'évaluer l'efficacité du médicament sur une cohorte de patients plus importante : de quelques centaines en cas de cancer, à des milliers pour des maladies cardiovasculaires. Il s'agit d'études multicentriques, en double insu, contrôlées avec un groupe placebo ou comparateur actif. C'est à l'issue de la phase III que les résultats peuvent être soumis aux autorités européennes de santé (European Medicines Evaluation Agency [EMEA]) pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

© 2023, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Sur le plan méthodologique, et dans le cas spécifique des essais en ophtalmologie, la question de l'évaluation sur un seul œil dans certaines pathologies n'a pas montré de supériorité. De manière générale, l'évaluation sur les deux yeux montre une supériorité statistique [1].

Après l'AMM, une évaluation par la Haute autorité de santé (HAS) est réalisée en vue du remboursement et de la fixation du prix. L'évaluation du service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) est réalisée par la commission de la transparence de la HAS en vue du remboursement. Pour les médicaments se revendiquant innovants et pouvant avoir un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance maladie, une évaluation de l'efficience par la commission évaluation économique et santé publique (CEESP) de la HAS est effectuée.

BONNES PRATIQUES CLINIQUES (BPC)

Les BPC constituent l'ensemble des exigences de qualité dans les domaines éthique et scientifique, reconnues au plan international, qui doivent être respectées lors :

- de la planification, la mise en œuvre ;
- de la conduite, du suivi ;
- du contrôle qualité, de l'audit ;
- du recueil des données, de l'analyse ;
- de l'expression des résultats des recherches biomédicales.

Les BPC assurent ainsi :

- la protection des droits, de la sécurité et du bien-être des patients participant à un essai clinique ;
- la crédibilité des données recueillies dans le cadre de l'étude.

Le processus de recherche clinique fait intervenir un grand nombre de professionnels assurant la promotion, l'investigation, le support méthodologique et la valorisation des essais cliniques. Les missions et responsabilités de chacun sont clairement identifiées.

- Le *promoteur :* c'est la personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche, assure la gestion et vérifie que son financement est prévu. Le promoteur peut être :
  - institutionnel : délégations inter-régionales de recherche clinique (DIRC), Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS), société savante, etc. (recherche académique) ;
  - industriel : laboratoires pharmaceutiques parfois représentés par des *contract research organizations* (CRO).
- L'*investigateur :* c'est une personne physique, un médecin (obligatoirement pour une RIPH1) qui dirige et surveille la réalisation de la recherche sur un lieu. Il inclut les patients dans l'étude et veille à la sécurité des personnes. Il est responsable de l'information et du recueil du consentement du participant à la recherche. L'investigateur principal établit la liste des personnes à qui il délègue les activités importantes de l'essai qui relèvent de sa responsabilité (co-investigateurs).

Deux textes de référence sont à connaître dans le cadre des BPC :

- *Guideline for Good Clinical Practice E6(R2), ICH* (International Conference on Harmonization) *harmonised guideline :* c'est le standard mondialement accepté pour la conduite des essais cliniques élaboré par la Conférence internationale d'harmonisation des bonnes pratiques cliniques : réunion des autorités réglementaires d'Europe, des États-Unis et du Japon pour le développement d'un standard BPC-ICH adopté dans ces trois régions. La première version des *ICH E6 Good Clinical Practice Guideline* (GCP) a été finalisée en 1996. Le document a été amendé en 2016 [2] ;
- *bonnes pratiques cliniques* (France) : règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain, décision du 24 novembre 2006 [3].

Aspects éthiques et économiques

PRINCIPES FONDATEURS DE L'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE

« La recherche d'aujourd'hui, ce sont les soins de santé de demain. » Cette simple affirmation résume la raison pour laquelle la recherche biomédicale est si importante. Qu'elle implique des interventions sur des patients ou sur des volontaires sains, ou qu'elle consiste en l'utilisation de tissus humains ou de cellules conservés, ou encore de données, la recherche biomédicale devrait, dans tous les cas, avoir pour objectif de réduire les incertitudes actuelles et d'améliorer nos connaissances en matière de santé et concernant les maladies.

En découlent des règles (consentement préalable, confidentialité, équilibre bénéfices/risques, équité, publication des résultats, etc.) reprises dans des textes de loi et dans des normes de bonnes pratiques cliniques appliquées par les acteurs de la recherche (promoteurs, comités d'éthique, investigateurs, etc.).

La dimension internationale, universelle, a été un levier majeur dans l'établissement des principes de l'éthique de la recherche. C'est au XX^{e} siècle qu'ont été élaborés les textes fondateurs des principes essentiels de l'éthique internationale de la recherche médicale avec participation d'êtres humains.

Après la Seconde Guerre mondiale, une prise de conscience internationale s'opère en matière d'éthique des expérimentations humaines pour la protection des individus. Le Code de Nuremberg reconnaît que l'expérimentation sur l'homme « pour le bien de la société » est admissible et qu'il est absolument nécessaire d'obtenir le consentement volontaire et préalable du malade [4].

Adoptée par l'Association médicale mondiale en 1964, la Déclaration d'Helsinki définit les bases de l'éthique dans la recherche biomédicale et constitue un guide pour les médecins qui y participent. Elle a été révisée à de nombreuses reprises depuis lors, la dernière version datant d'octobre 2013 [5].

Parmi les points fondamentaux, on peut retenir :

- l'être humain a la primauté sur l'intérêt de la science et de la société ;
- la responsabilité de l'étude repose sur la personne médicalement qualifiée qui la conduit ;
- le recueil du consentement éclairé du sujet pour participer à l'étude est primordial ;
- un comité d'éthique indépendant du promoteur et de l'investigateur doit être mis en place afin de revoir les protocoles d'études pour évaluation et avis. Le comité doit suivre les lois et réglementations du pays où est conduite la recherche ;
- pour les populations vulnérables (handicap physique ou mental) et les personnes mineures, le consentement doit être obtenu auprès du représentant légal ;
- l'utilisation du placebo est possible dans certaines études, seulement s'il n'existe pas d'autre méthode diagnostique ou thérapeutique éprouvée ;
- aucune exigence réglementaire, juridique ou éthique nationale ne peut éliminer ou réduire le niveau de protection des sujets humains, tel que cela est défini dans la déclaration.

Les grands principes éthiques de la recherche sont reflétés dans diverses lignes directrices relatives à l'éthique biomédicale, ainsi que dans des instruments juridiquement contraignants, concernant la protection des participants à la recherche

biomédicale, comme la Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine [6]. Un point central est que les intérêts et le bien-être de l'être humain qui participe à une recherche doivent toujours prévaloir sur le seul intérêt de la science et de la société.

Trois grands principes pour les participants à la recherche sont retenus :

- *autonomie :* elle est mise en œuvre en particulier à travers le processus de consentement libre et éclairé, préalable à toute implication dans une activité de recherche et sans contrainte ou pression. Les informations doivent être compréhensibles par tous ; la manière dont elles sont fournies et leur forme sont particulièrement importantes. C'est le principe de la note d'informations évaluée par les comités de protection des patients (CPP) en France. Une attention particulière doit être portée aux personnes dépendantes et vulnérables dont la participation à un projet de recherche doit toujours être justifiée de façon spécifique ;
- *bienfaisance et non-malfaisance.* Le rapport entre les risques et les bénéfices est un point crucial. Une recherche ne devrait démarrer que si les risques et les contraintes prévisibles ne sont pas disproportionnés par rapport aux bénéfices potentiels. Le risque peut être non seulement de nature physique, mais aussi psychologique. Le risque pour la vie privée doit également être pris en compte (protection des données). Cette évaluation du rapport bénéfice/risque fait l'objet d'un paragraphe spécifique dans les documents du projet de recherche soumis au CPP et l'ANSM ;
- *justice.* Cette notion recouvre le principe d'équité et celui d'impartialité : qui doit recevoir les bénéfices de la recherche, qui en supporte les risques et contraintes ? À l'échelle internationale, le principe de justice distributive revêt une pertinence particulière, en pratique, lorsque la recherche se déroule dans des pays à ressources limitées.

Par ailleurs, toute recherche doit être scientifiquement justifiée sur la base d'une connaissance approfondie de l'état de l'art en la matière et par une expérimentation préclinique préalable appropriée. Elle doit répondre aux critères de qualité scientifiques reconnus.

■ TEXTES EN APPUI DE L'ÉTHIQUE

On distingue des textes non contraignants d'un point de vue juridique (Déclaration d'Helsinki, BPC, etc.), et des textes juridiquement contraignants : textes de la communauté européenne, Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine [6], seul instrument juridique contraignant international pour la protection des droits de l'homme dans le domaine biomédical, et les textes en vigueur dans chaque État (loi Huriet-Sérusclat et désormais loi Jardé pour la France [7, 8]).

Si les grands principes éthiques sont à peu près les mêmes dans tous les pays, l'encadrement juridique est très variable d'un pays à l'autre. Leur application assure la protection des droits de l'homme dans les situations de recherche.

- Du point de vue juridique, les projets de recherche doivent être en conformité avec les lois pertinentes du pays dans lequel la recherche va être menée.
- Quant à la loi de chaque pays, elle doit répondre aux exigences de l'ensemble des lois/traités internationaux auxquels le pays concerné a souscrit.

Par ailleurs, ces règles d'éthique sont également reprises dans les normes de BPC appliquées par les acteurs de la recherche (promoteurs, comités d'éthique, investigateurs, etc.).

Nouvelles lois de bioéthique et conséquences

■ LOI HURIET-SÉRUSCLAT

La loi Huriet-Sérusclat de décembre 1988, intégrée au Code de la santé publique (CSP), a posé les fondements juridiques en France de l'autorisation et l'organisation de la recherche sur l'homme, dont le volontaire sain, et notamment la protection des participants à la recherche biomédicale [7].

La loi crée les comités d'éthique de la recherche appelés comités consultatifs pour la protection des personnes se prêtant aux recherches biomédicales (CCPPRB) en 1991, transformés en comités de protection des personnes (CPP) en 2004 qui émettent un avis consultatif, et met en place l'information et le consentement à la recherche. Elle définit également des populations vulnérables à protéger (mineurs, prisonniers, etc.), exige l'affiliation à la Sécurité sociale et impose une assurance au promoteur.

Le socle de base de la loi Huriet-Sérusclat restait la recherche biomédicale : « Recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales ». Ce cadre était néanmoins restrictif. La loi de santé publique de 2004 (art. L1121-1) a étendu le périmètre des recherches encadrées juridiquement en identifiant les « recherches visant à évaluer les soins courants », recherches également interventionnelles avec des risques et contraintes négligeables, et devant être évaluées par un CPP. Le cadre juridique, même s'il était très complet en termes de protection des patients, restait néanmoins insuffisant, car il excluait du champ de l'évaluation par un comité d'éthique l'ensemble des recherches non interventionnelles. Ce point posait des problèmes aux équipes de recherche pour communiquer les résultats de la recherche, notamment lors de la soumission d'un article à une revue scientifique qui exige en prérequis l'approbation d'un comité d'éthique.

■ UNE ÉVOLUTION JURIDIQUE, LA LOI JARDÉ

La recherche biomédicale est aujourd'hui encadrée juridiquement par la loi Jardé [8]. Celle-ci a fait l'objet d'une première proposition en 2009, et d'un vote à l'Assemblée nationale et au Sénat en 2012. Les recherches sont néanmoins restées encore plusieurs années sous l'ancien cadre juridique, car les décrets d'application de la loi Jardé n'ont été promulgués qu'en novembre 2016. Les arrêtés précisant le périmètre des catégories de recherches ont été disponibles en 2018.

CONTEXTE DE LA LOI JARDÉ

Le souhait des pouvoirs publics était :

- de « professionnaliser davantage la recherche clinique » ;
- d'établir un cadre juridique unique pour les recherches impliquant la personne humaine ;
- de réduire les potentiels liens d'intérêts entre promoteurs/investigateurs et CPP.

La loi Jardé s'inscrit dans un contexte d'évolution des textes européens : règlement européen sur les essais cliniques de médicaments et dispositifs médicaux, règlement européen sur les données personnelles.

Les principaux apports ont consisté à créer un cadre juridique unique pour toutes les catégories de recherches «impliquant la personne humaine», y compris les recherches observationnelles, avec un socle réglementaire commun (avis systématique d'un CPP, identification d'un promoteur, etc.).

L'approche pragmatique est fondée sur le risque avec la création de trois catégories de recherches en fonction du risque et de la contrainte ajoutés par la recherche (CSP, art. L1121-1) :

- catégorie 1 : recherches interventionnelles (ex-recherches biomédicales [RBM] loi Huriet) ;
- catégorie 2 : recherches avec des contraintes minimes (ex-recherches en soins courants) ;
- catégorie 3 : recherches non interventionnelles (non décrites dans la loi Huriet).

Cette catégorisation des recherches avec une approche fondée sur le risque a également été développée dans le cadre de la rédaction du règlement européen des essais de médicaments, et dans le cadre de la révision des BPC (ICH-GCP) en 2017.

La loi Jardé a permis une clarification des dispositions relatives aux échantillons et collections biologiques constituées au cours de la recherche.

Le socle commun est défini par le terme recherches impliquant la personne humaine (RIPH) : «recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales».

Ne sont pas des RIPH :

- les recherches qui ne répondent pas aux finalités des RIPH (développement des connaissances biologiques ou médicales), même si elles sont pratiquées ou organisées sur la personne saine ou malade (exemple des expérimentations en sciences humaines ou sociales) ;
- les recherches qui visent à évaluer des modalités d'exercice des professionnels de santé (EPP) ou des pratiques d'enseignement dans le domaine de la santé.

Catégorie 1 (RIPH catégorie 1)

Ce sont des recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle.

Ces RIPH de catégorie 1 doivent faire l'objet d'une évaluation et d'une autorisation conjointe de l'ANSM et d'un CPP.

Catégorie 2 (RIPH catégorie 2)

Ce sont des recherches interventionnelles avec risques et contraintes minimes. Elles intègrent une ou plusieurs interventions ajoutées à la pratique courante, mais ne comportant que des risques et contraintes minimes. Le caractère minime des risques et contraintes s'apprécie au regard de l'âge, de la condition physique et de la pathologie éventuelle de la personne se prêtant à la recherche, ainsi que de la fréquence, de la durée et des éventuelles combinaisons de ces interventions.

Sont exclues des recherches de catégorie 2 celles dont l'objet porte sur un médicament.

La liste des interventions pouvant être réalisées dans une catégorie 2 a été fixée par arrêté [9]. À titre d'exemples, on peut citer :

- les prélèvements de sang effectués spécifiquement pour la recherche qui sont réalisés par ponction veineuse, périphérique ou capillaire et dont le volume total du prélèvement ne dépasse pas les limites définies en annexe de l'arrêté [9] ;
- le prélèvement et la collecte d'échantillons biologiques, autre que le sang, spécifiquement pour les besoins de la recherche :
  - biopsies cutanées superficielles à l'exclusion des biopsies de la face et plis ;
  - tissus ou biopsies élargis ou supplémentaires à l'occasion de gestes médico-chirurgicaux réalisés dans le cadre du soin ;
  - urines après sondage ;
  - liquide amniotique supplémentaire à l'occasion d'un prélèvement réalisé dans le cadre du soin ;
  - liquide céphalorachidien prélevé à l'occasion du soin (volume total du soin et de la recherche ≤ 5 ml).
- les techniques de recueil de données au moyen de capteurs ou de méthodes d'imagerie, sans franchissement de la barrière cutanée ou muqueuse. L'imagerie ne doit pas comporter d'injection de produits de contraste ou de médicaments radiopharmaceutiques (radiographie standard, scanners, imagerie par résonance magnétique [IRM]) ;
- les techniques de psychothérapie et de thérapies cognitivo-comportementales dans le cadre d'un protocole établi et validé ;
- d'autres interventions susceptibles d'être réalisées et portant sur les produits cosmétiques :
  - prélèvements de cheveux sans conséquence esthétique significative ;
  - tests par instillation dans l'œil ;
  - tests de détection de la sensibilité cutanée au moyen de substances pharmacologiques habituellement utilisées pour cet usage ; tests de protection solaire.
- les entretiens, observations et questionnaires dont les résultats peuvent conduire à la modification de la prise en charge médicale habituelle du participant et ne relevant pas de ce fait de la recherche de catégorie 3.

Catégorie 3 (RIPH catégorie 3)

Ce sont des recherches non interventionnelles portant sur des personnes saines ou malades et comportant un ou plusieurs actes ou procédures dénués de risques.

L'absence de risque s'apprécie notamment au regard du sexe, de l'âge, de la condition physique et de la pathologie éventuelle de la personne se prêtant à la recherche. Lorsque ces recherches sont réalisées dans le cadre du soin, ces actes ou procédures ne doivent pas retarder, prolonger ou perturber le soin. Comme pour les catégories 2, ces actes ou procédures dénués de risques sont fixés par un arrêté du 12 avril 2018 [10]. À titre d'exemples, on peut citer :

- le recueil supplémentaire d'éléments ou de produits du corps humain effectué à l'occasion d'un prélèvement de ces éléments et produits réalisé dans le cadre du soin, pour les besoins spécifiques de la recherche. Le volume de sang supplémentaire respecte les indications fixées en annexe de l'arrêté. La différence avec les recherches de catégorie 2 est qu'il s'agit dans ce cas de prélèvements de sang effectués spécifiquement pour la recherche ;
- le recueil d'éléments de produits du corps humain qui ne présente aucun caractère invasif, ces éléments n'étant pas prélevés dans le cadre du soin : salive, glaire, urine, selles, lait maternel, poils, cheveux, sueur, etc. ;
- l'écouvillonnage superficiel de la peau, du nez, du conduit auditif, de la cavité buccale incluant l'oropharynx ;
- le recueil par capteurs extracorporels non invasifs. Les techniques de recueil intègrent par exemple :
  - enregistrements et mesures électriques ou électromagnétiques et optiques, notamment par tensiométrie, ECG, EEG, EMG, polysomnographie, électro-oculographie, échographie externe ;

– mesures transcutanées (oxymétrie) ; mesures par bio-impédancemétrie, calorimétrie indirecte ;
– Doppler, débitmétrie.

• les enregistrements audio-vidéo, photographiques, hors imagerie médicale ;
• le recueil de données électrophysiologiques sur matériel implanté ou en cours d'implantation pour le soin ;
• les entretiens, observations, tests et questionnaires qui ne peuvent pas mettre en jeu la sécurité de la personne ou conduire à la modification de sa prise en charge habituelle, et dont les contraintes apportées à la personne qui se prête à la recherche sont négligeables.

La distinction entre une recherche de catégorie 2 ou 3, notamment sur les questions de prélèvements sanguins ou l'intégration d'entretiens ou questionnaires, est importante car l'obligation d'assurance ne concerne que les catégories 2.

Toutes les recherches non interventionnelles (RNI) sont-elles des recherches de catégorie 3 entrant dans le cadre de la loi Jardé ?

Non, la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) entérine la distinction de la loi Jardé entre les recherches « impliquant la personne » et la « recherche sur données, ou personne source de données » (existantes ou recherches rétrospectives). En pratique :

• RNI sur la personne humaine (loi Jardé) : par exemple des observations portant sur l'observance des traitements, la tolérance d'un médicament après son AMM, les pratiques d'un centre de soins comparé à un autre ;
• RNI sur les données (loi Jardé) : les recherches portant sur des données rétrospectives (thèses sur dossiers médicaux par exemple) sont exclues du cadre Jardé car elles ne portent pas sur des personnes, mais sur des données.

Cette distinction est importante car, pour les recherches hors loi Jardé, la soumission du projet de la recherche à un CPP n'est pas requise. Ces recherches relèvent du seul avis de la CNIL, qui repose sur un avis préalable du comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé (CEREES). Il existe quoi qu'il en soit une obligation d'informer les personnes de la recherche, sans obligation d'un consentement signé.

La loi Jardé définit les modalités de soumission du projet de recherche. Tous les documents du dossier sont déposés sous forme électronique (plateforme SI). Le contenu du dossier du projet de recherche pour autorisation est défini par des arrêtés publiés au *Journal Officiel*. Après dépôt du dossier sur la plateforme électronique, un tirage au sort électronique est réalisé pour la désignation du CPP qui évaluera le dossier.

La figure 7-1 synthétise les RIPH de catégories 1, 2 et 3.

RÈGLEMENT EUROPÉEN DES ESSAIS CLINIQUES DE MÉDICAMENTS

Le règlement européen sur les essais cliniques de médicaments est entré en vigueur le 31 janvier 2022 [11]. Tous les essais cliniques de médicaments seront désormais encadrés par cette réglementation. Un des objectifs est d'harmoniser l'évaluation des essais cliniques dans les différents pays européens tout en conservant un niveau élevé de protection des participants.

Les essais cliniques devront faire l'objet de deux évaluations qui devront être favorables :

• une évaluation coordonnée au niveau européen (protocole de la recherche, documents scientifiques sur le médicament à l'essai, etc.) par les autorités de santé, l'ANSM en France ;
• une évaluation systématiquement française et effectuée par les CPP, concernant la protection des participants à l'essai, les modalités de recrutement des patients, la lisibilité de l'information fournie, l'adéquation du lieu de recherche ou encore la formation des investigateurs.

Si l'essai est conduit uniquement en France, l'évaluation de la demande d'autorisation d'un essai clinique sera effectuée uniquement en France pour les deux décisions. En cas de conduite d'un essai dans plusieurs pays européens, la décision sur les documents scientifiques et le protocole de la recherche sera une décision commune des autorités de santé des pays impliqués dans cette recherche (donc avec implication de l'ANSM en France), et la décision portant sur la protection des personnes sera une décision prise uniquement par la France, par les CPP, pour les centres investigateurs français.

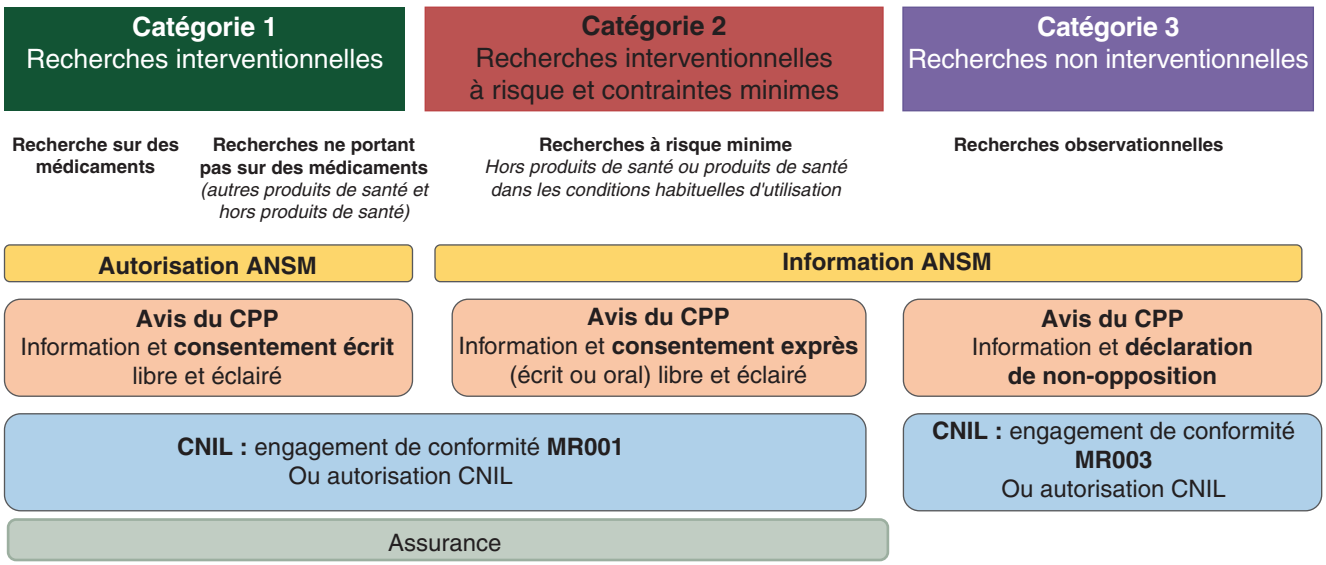


Fig. 7-1 ***Synthèse des recherches impliquant la personne humaine (RIPH) de catégories 1, 2 et 3.***
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ; CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés ; CPP : comité de protection des patients.

PROTECTION DES DONNÉES DANS LA RECHERCHE

C'est une obligation réglementaire quel que soit le type de recherche, et les données de santé sont considérées comme des données sensibles. La France est l'un des pays qui offre un cadre très strict sur cette question, dans la cadre des lois « informatique et liberté » et du fonctionnement de la CNIL, mais également dans le cadre européen plus récent du RGPD (règlement général sur la protection des données).

La CNIL a notamment comme mission d'informer les personnes de leurs droits que leur reconnaît la loi informatique et libertés, et d'accompagner la conformité au RGPD.

Les questions relatives à la protection des données doivent faire l'objet d'un paragraphe très complet dans la note d'information de la recherche destinée au patient. La désignation et les coordonnées du délégué à la protection des données sont obligatoires. Le droit de retrait, la confidentialité des données, et la possibilité de déposer une réclamation auprès de l'autorité compétente, à savoir la CNIL, doivent également y figurer.

BIBLIOGRAPHIE

Les références peuvent être consultées en ligne à l'adresse suivante, http://www.em-consulte.com/e-complement/477020.

Bibliographie

[1] Verner P. Ophthalmic pharmaceutical clinical trials : design considerations. Clin Invest (Lond) 2015;5(5):457–75.
[2] Guideline for good clinical practice E6 (R2), 9 novembre 2016. ICH harmonised guideline from international council for harmonisation of technical requirements for pharmaceutics for human use (ICH).
[3] Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain. JORF n° 277 du 30 novembre 2006.
[4] Nuremberg. trials of war criminals before the Nuremberg military tribunals under control council law n° 10. 2. Washington DC: US Government Printing Office; 1949. p. 181–2.
[5] World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA 2013;310(20):2191–4.
[6] Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine, 1997 Oviedo.
[7] Loi Huriet-Sérusclat du 20 décembre 1988 relative à la Protection des personnes dans la recherche biomédicale, n° 88-1138. JO du 22 décembre 1988.
[8] Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine. JORF n° 0056 du 6 mars 2012.
[9] Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique. JORF n° 0089 du 17 avril 2018.
[10] Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique. JORF n° 0089 du 17 avril 2018.
[11] Règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE. JO de l'Union européenne L158/1.

Chapitre 8

L'industrie pharmaceutique dans le développement des médicaments ophtalmologiques

8.1. Naissance d'un médicament – point de vue de l'industrie

J.-F. Chibret

Introduction

L'histoire de la pharmacie s'est longtemps confondue avec celle de la médecine. Ceux qui se vouaient à la guérison des maladies préparaient eux-mêmes leurs traitements. Et puis arriva Galien qui jeta les bases de la pharmacie, en substituant aux remèdes simples les remèdes composés. Le temps qu'il fallut consacrer alors à leur préparation ne permit plus aux médecins d'exercer en même temps les deux branches de l'art de guérir.

Dix-huit siècles plus tard, un constat s'impose. Les progrès de la recherche, la montée en charge des systèmes de protection sociale et l'élévation des normes de qualité et de sécurité ont fait du médicament un produit pas comme les autres ; un produit de haute technologie, sous tutelle, très réglementé, très coûteux. Son développement, sa production, sa distribution et sa délivrance relèvent aujourd'hui de circuits scientifiques, médicaux, industriels, réglementaires et commerciaux particulièrement complexes. C'est si vrai qu'aujourd'hui la plupart des praticiens maîtrisent mal la longue suite d'étapes qui préludent à la naissance des médicaments qu'ils prescrivent.

Développer un traitement pour les maladies de l'œil, c'est un long voyage scientifique. On part rarement d'une page blanche, plus souvent d'un besoin de santé non satisfait, de la demande d'une organisation internationale type Organisation mondiale de la santé (OMS), voire de l'intuition d'un praticien. En effet, il peut arriver qu'un laboratoire accompagne un ophtalmologiste conscient que, pour transformer sa « bonne idée » en produit susceptible d'être mis sur le marché, il aura besoin d'expertises et de moyens qui lui font défaut.

Une fois un axe thérapeutique identifié, c'est aux chimistes et aux pharmacologues d'intervenir pour essayer de passer au crible une multitude de molécules (qu'elles soient déjà connues en ophtalmologie ou issues d'autres aires thérapeutiques), ou de concevoir ex nihilo de nouvelles structures chimiques ou biologiques afin de déterminer celles qui correspondent à la stratégie définie. Au sortir de cette étape de recherche, d'une durée minimale de 3 ans, seront effectués d'autres tests biologiques, une autre sélection qui ne retiendra qu'un nombre infime de « candidats ». Généralement, c'est durant cette période que sera déposée la première demande de brevet visant à protéger l'innovation et valoriser cette première étape en assurant un monopole d'exploitation pour les 20 prochaines années.

Passée cette phase de recherche, s'amorcera alors la période de développement encore plus consommatrice de temps et de moyens financiers, et très réglementée.

© 2023, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Formulation et développement

On se met en quête de la meilleure formulation et du mode de délivrance idoine (collyre, injectable, insert, comprimé, gélule, etc.). Un médicament, en effet, c'est d'abord une «recette», un mélange d'une substance active avec des «excipients», des substances inactives qui vont conférer au produit final une consistance donnée, ou d'autres caractéristiques physiques particulières : c'est ce qu'on appelle la galénique. La formule optimale est celle qui permettra à la substance active d'atteindre l'organe visé à la concentration idéale, en temps voulu et pour une durée déterminée. Pour être efficaces, certains traitements doivent rester à la surface de l'œil, d'autres pénétrer la chambre antérieure, le vitré, ou les tissus environnants. La galénique ainsi que le mode de délivrance sont les clés de voûte de l'innovation dans le domaine oculaire.

La formule sélectionnée va être analysée sous toutes les coutures : paramètres physiques, chimiques, texture, etc. Les différentes substances vont être «re-séparées» pour contrôler si, mélangées les unes aux autres, elles se sont dégradées, dissoutes, voire si elles ont produit des impuretés. Après avoir contrôlé l'affinité des différents composants, le candidat-médicament va être soumis à quantité d'autres tests.

Comment stériliser le nouveau produit par la chaleur ou par filtration ? Des «contrôles» d'échantillons permettent d'arbitrer. Quel sera le conditionnement le plus adapté : un tube, une unidose, une ampoule, un flacon ? Au-delà du mélange «principes actifs/excipients», toute une chaîne d'expertises va se pencher sur les questions du conditionnement, de l'étiquetage et même de la notice d'un médicament. Tel collyre sera-t-il compatible avec un flacon sans conservateur ? Quelle sera la taille de la goutte à chaque pression ? Cette dernière va-t-elle varier dans le temps ? Quelle sera la qualité du produit plusieurs mois après ouverture, ou la réaction d'un flacon lorsqu'il aura été soumis à des efforts de traction ou de compression ? Idem pour la résistance à l'ouverture du flacon, idem pour le contrôle de la précision, de la variation et de la constance du débit dans le cas d'une solution injectable. Une batterie d'évaluations chimiques et mécaniques seront effectuées. Les experts étudieront également les interactions «contenu/contenant» afin de s'assurer que le conditionnement protège parfaitement le médicament. Ils détecteront les éventuels échanges moléculaires, car les produits de conditionnement, la colle ou l'encre d'une étiquette peuvent aussi «re-larguer» des composés qui contamineront le traitement.

Le candidat-médicament doit également passer par l'étape des stress-tests pour évaluer sa stabilité dans des conditions données. Il reste parfois jusqu'à 3 ans dans ces enceintes qui reproduisent différents environnements – influences de la température, de l'humidité, de la lumière, mais aussi du pH et des agents oxydants sur la substance active. Les résultats détermineront, entre autres, la durée de vie, les conditions de stockage et de transport du futur produit.

Bien sûr, dès cette étape, il faut anticiper sur la phase de production industrielle, car il n'est jamais acquis qu'un remarquable traitement obtenu au laboratoire puisse supporter une production à grande échelle. Cette «transposition industrielle» va être prise en compte et intégrée dans la continuité du projet. C'est une gageure car elle peut à chaque instant infirmer les choix faits lors de la formulation de départ. À noter qu'en la matière, d'autres brevets peuvent venir compléter le brevet initial dans le but d'assurer une protection des méthodes de fabrication ou encore des contenants. Cette étape permet de prolonger la durée de protection du produit final et de sécuriser tout le process de genèse du médicament.

Études précliniques

Les études précliniques vont permettre de mesurer l'efficacité, la biodisponibilité et l'innocuité du candidat médicament chez l'animal. Ces études vont être réalisées chez au moins deux espèces de mammifères. Elles consistent à administrer le médicament pour évaluer si l'effet recherché est atteint dans des modèles mimant au mieux la pathologie humaine ; c'est ce qu'on appelle la «preuve de concept animal» (la POC, ou *proof of concept*, animale). Dans d'autres études, le parcours du médicament est suivi dans l'organisme de l'animal pour savoir comment et où il est métabolisé et excrété ainsi que la durée de résidence dans les tissus les plus pertinents. La toxicité de la molécule seule mais aussi celle du candidat médicament sont également évaluées quand bien même le passage dans la circulation générale peut sembler faible après administration oculaire. Cette phase commence dès la recherche du candidat médicament et se termine à la fin des études cliniques.

Essais cliniques

Les essais cliniques constituent l'étape charnière et le plus grand défi du développement du médicament. Effectués dans le cadre d'une réglementation de plus en plus stricte et en évolution permanente, ils durent de 3 à 10 ans suivant les difficultés. Dans un développement typique :

- on commence par une étude chez l'homme, d'habitude des volontaires sains, pour déterminer la sécurité du nouveau médicament (phase I) ;
- puis, on démarre des études chez le patient atteint de la maladie que l'on espère pouvoir traiter (phase II). Au cours cette étape, visant à obtenir les premières données sur l'efficacité du nouveau candidat («POC humaine») et à établir la dose optimale du produit, l'échec est souvent au rendez-vous pour beaucoup de candidats-médicaments jusque-là prometteurs ;
- en cas de succès, l'essai est prolongé par la phase III qui correspond à des études larges, portant sur des centaines, voire des milliers de patients. Là encore, peu d'élus ! Afin de démontrer l'efficacité d'un nouveau médicament, ces études se déroulent «versus» un comparateur qui peut être un placebo ou – s'il existe ! – un produit de référence. Dans ce dernier cas, on cherche à établir l'équivalence (ou la non-infériorité), voire la supériorité du produit innovant, ce qui induit des essais comparatifs encore plus lourds, plus longs, plus onéreux.

Ces travaux exigés par les autorités de santé, et destinés à prouver l'efficacité et la bonne tolérance du médicament, constituent une part du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Le jour venu, ce document sera capital, puisqu'il sera résumé dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), ce qui constituera la base des informations transmises aux praticiens, et conditionnera l'utilisation du médicament.

Phase réglementaire (enregistrement et accès au marché)

Une fois les études cliniques terminées, on peut entamer la phase d'enregistrement réglementaire. Pour commercialiser un médicament, un laboratoire doit obtenir l'AMM. Ce précieux sésame est délivré selon des critères stricts, à l'échelle nationale ou européenne. Pour commercialiser des médicaments en France et/ou en Europe, plusieurs procédures existent : la procédure nationale, centralisée, la procédure dite de reconnaissance mutuelle, ou la procédure décentralisée (18 mois environ). Les instances sollicitées vont évaluer les critères scientifiques et pharmaceutiques de qualité, de sécurité et d'efficacité, l'origine et la nature des matières premières, les procédés de fabrication, la stabilité du produit fini, la sécurité sur la base des données expérimentales, précliniques et cliniques (effets indésirables), l'efficacité sous l'angle du rapport bénéfice/risque.

Une fois l'autorisation accordée, reste à obtenir un prix pour les produits pour lesquels on demande un remboursement. En France, par exemple, la commission de la transparence (CT) de la Haute autorité de santé (HAS) examine le service médical rendu avant que le prix ne soit arrêté par le Comité économique des produits de santé (CEPS). Cette « fixation » réclame des négociations prolongées ajoutant un délai de 6 mois à un an avant la commercialisation, sauf pour certains traitements à « accès précoce », type médicaments destinés au traitement d'une maladie orpheline.

Phase de lancement

Au terme de ce parcours, la phase de lancement peut intervenir. Mais, même après sa commercialisation, le produit continue d'évoluer. On étudie de nouvelles indications ou de nouvelles formes galéniques. Des études à long terme sont lancées. Bien entendu, on enregistre les effets indésirables (pharmacovigilance). Ajoutons qu'à la moindre modification (changement de flacon, de façonnier, de matières premières, etc.), il faut déposer un dossier décrivant les variations qui doivent elles-mêmes être validées par les autorités de santé.

La figure 8-1 propose une schématisation du développement d'un médicament et le taux d'échec par phase.

Conclusion

La description faite dans ce chapitre n'offre jamais qu'un aperçu succinct des grandes étapes qui marquent la naissance des médicaments. C'est également vrai pour les médicaments à prescription facultative. Cette gestation prend en moyenne 10 ans, mais offre aux praticiens et aux patients un maximum de qualité, d'innocuité et d'efficacité.

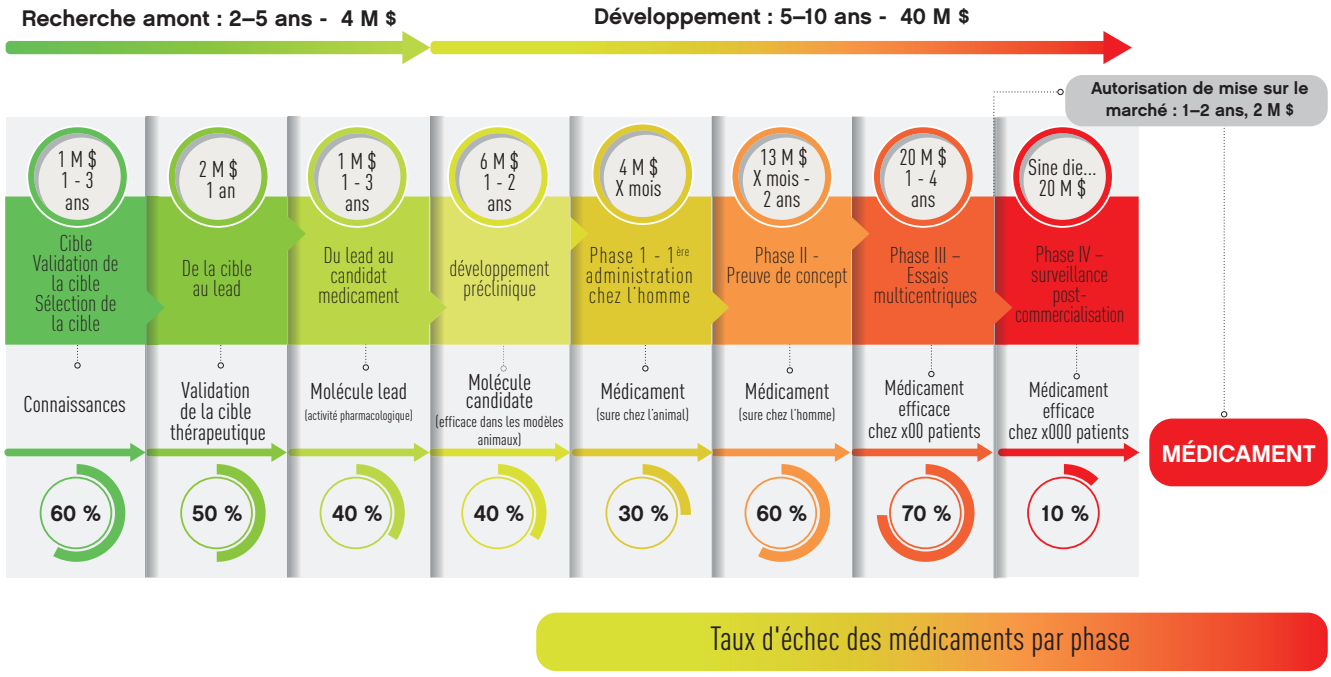


Fig. 8-1 ***Développement d'un médicament et taux d'échec par phase.***

8.2. La complexité de la relation entre les industriels et les professionnels de santé

M.-F. Mamzer

Introduction

Les entreprises du médicament, tout comme celles des dispositifs médicaux, sont des acteurs de santé majeurs. Leur principale mission sociétale consiste à mettre à disposition des produits de santé d'utilité reconnue, fabriqués conformément à des normes nationales et internationales, et distribués dans le cadre d'indications médicales validées scientifiquement. Il n'en reste pas moins vrai que ces entreprises sont aussi des entreprises commerciales, qui doivent générer des profits, dont une partie est réinvestie dans leurs secteurs recherche et développement. Leur rôle est tout à fait central dans le développement des innovations thérapeutiques, et les firmes pharmaceutiques viennent, par exemple, de démontrer leur capacité de se mobiliser efficacement dans ce domaine en produisant plusieurs vaccins contre la Covid-19 moins d'un an après le début de la pandémie.

La coopération entre professionnels de santé et industriels est incontournable, au bénéfice du progrès médical, de la société et des patients. Pour autant, les relations qui se développent entre les professionnels de santé et les industriels pharmaceutiques n'ont pas toujours été vertueuses. Différents scandales et différentes crises sanitaires ont émaillé l'histoire du médicament, et contribué à ternir l'image de l'industrie pharmaceutique ainsi que celle des professionnels qui s'impliquent à leurs côtés. Il importe donc tout particulièrement d'être collectivement et individuellement vigilant, chaque affaire et chaque scandale ayant des conséquences dramatiques tant pour la santé des victimes directes que pour la confiance envers l'ensemble de l'« écosystème ».

Mais la suppression pure et simple de toute interaction entre professionnels de santé et industriels n'est ni possible, ni souhaitable. La plupart de ces interactions sont indispensables à l'atteinte de leur objectif commun complexe : œuvrer au bénéfice thérapeutique de la santé des patients et de la population, en prenant en compte leurs besoins, tout en maîtrisant au mieux les risques sanitaires. L'approche translationnelle actuelle, qui vise à développer des solutions adaptées aux besoins de santé documentés par les professionnels et à offrir les conditions de l'accélération de leur mise à disposition des patients, est particulièrement dépendante de ces partenariats, associant des professionnels du soin, de la recherche académique et les industriels concernés. Elle doit faire l'objet d'une attention spécifique.

Des points de rencontre sensibles tout au long du circuit des produits de santé, depuis leur conception jusqu'à leur prescription

De nombreux points de rencontre entre professionnels de santé et industriels jalonnent la vie des produits de santé, depuis leur conception jusqu'à leur prescription, en passant par les différentes phases de recherche et de développement. Selon leurs compétences et leurs champs d'expertises, les professionnels de santé peuvent endosser différents rôles : concepteurs ou conseillers scientifiques, investigateurs d'essai clinique, auteurs de publications, experts indépendants, ou encore prescripteurs dans le cadre du soin. Que l'initiative de la rencontre émane de l'industriel ou pas, la totalité des interactions qui en découlent sont sensibles pour les professionnels de santé. En effet, en tant que tels, ils y engagent souvent leurs compétences, et toujours leurs responsabilités, leur réputation – voire celle des institutions de recherche ou de soins qui les emploient – ainsi que la confiance des patients et de la société. Ainsi, si les collaborations entre les secteurs académiques et industriels sont fréquentes, et souvent essentielles dans le développement des produits de santé, le degré d'indépendance et les rôles respectifs de chaque partie prenante varient selon les situations.

S'agissant des partenariats de recherche dans le cadre des essais cliniques par exemple, les niveaux d'engagement respectifs des professionnels de santé et des industriels se distribuent selon deux gradients inverses. À l'une des extrémités se situent les essais cliniques purement académiques – ou dans lesquels la contribution industrielle se limite à un soutien financier ou à l'approvisionnement en produits. À l'autre extrémité se trouvent des essais industriels dans lesquels l'implication scientifique des académiques n'est que « symbolique ». Les enjeux semblent a priori différents selon qu'un médecin accepte la responsabilité d'investigateur dans une recherche promue et conçue par un industriel contre rémunération, ou qu'il sollicite lui-même un partenariat industriel, que ce soit pour financer un essai, ou pour produire à l'échelle une innovation thérapeutique qu'il a

commencé à concevoir, voire à mettre au point dans un laboratoire de recherche académique.

De la même manière, la nature de l'engagement du médecin n'est pas la même lorsque le protocole, conçu par des médecins, cherche une réponse claire à une question clinique précise, ou lorsque le protocole est de facture purement industrielle et poursuit l'objectif d'ajouter une molécule à un panel de traitements concurrents déjà nombreux, efficaces et bien tolérés. Pour le dire autrement, on comprend qu'un médecin soit libre de refuser de s'impliquer dans un essai clinique de phase IV qui pourrait être assimilé à une forme d'achat de prescription. Il serait difficile d'admettre, en revanche, que le même médecin refuse par principe tout partenariat industriel, quitte à priver les patients de la possibilité de mettre sur le marché rapidement et à la bonne échelle un produit innovant et prometteur.

Une fois clarifiées les questions de propriétés intellectuelles, d'intéressement ou de rétribution financière, la plupart des points d'attention dans les processus de recherche promues par l'industrie relèvent soit de l'éthique de la recherche, soit de l'intégrité scientifique, notamment lors du recueil des données, de leur analyse et de la diffusion des résultats.

Plusieurs travaux ont dénoncé les difficultés rencontrées régulièrement par les chercheurs académiques pour conserver leur indépendance scientifique lorsqu'ils sont partie prenante dans des essais cliniques de phase III ou IV financés par les industriels [1, 2]. Les pratiques de *ghostwriting*, dans lesquelles un praticien prend indûment la place de premier auteur d'un article qui a été écrit par un auteur rémunéré par le promoteur industriel de l'essai [3–5], sont aujourd'hui considérées pour ce qu'elles sont : non seulement des manquements aux règles de l'intégrité scientifique et de l'éthique des publications scientifiques, mais aussi des manipulations d'opinion, car elles confèrent à tort un ancrage académique et une aura d'indépendance à une publication purement industrielle ! Dénoncées par le passé, le repérage actuel de ces pratiques et donc la détermination de leur prévalence sont difficiles, mais elles n'en sont pas moins inacceptables [6].

Un autre type d'interactions directes entre professionnels de santé et industriels existe, sous la forme des « visites médicales ». Les visiteurs médicaux jouent un rôle dans la promotion des produits de santé, notamment pharmaceutiques. Leur rôle est double. Ils contribuent à la diffusion d'une information pertinente, et scientifiquement fondée, sur l'existence et les indications des produits développés par l'industriel qui les salarie. Mais aussi, voire surtout, ils participent d'une stratégie de marketing relationnel. Chacune de leurs visites, comme chacune des rencontres entre professionnels de santé et industriels, est aussi l'occasion d'établir des relations humaines qui tendent à tisser des liens interpersonnels.

Tout comme les autres liens d'intérêts, notamment financiers, la personnalisation de ces relations est susceptible d'interférer avec les décisions rationnelles des professionnels de santé. Ces derniers doivent donc prendre le temps de penser la juste distance à respecter avec leurs partenaires industriels, tout comme ils le font déjà avec leurs patients. C'est la raison pour laquelle la loi du 29 décembre 2011 a tenté de donner un cadre législatif aux relations entre professionnels de santé et firmes pharmaceutiques : transparence des liens d'intérêts, déclaration des avantages en nature, limitation des « cadeaux » (invitations, hospitalité, etc.), interdiction du dépôt d'échantillons médicaux, expérimentation de nouvelles modalités de la visite médicale à l'hôpital.

Dans le cadre de leurs prescriptions, les professionnels de santé deviennent des sortes de tiers intermédiaires entre les industriels et les patients. Il ne paraît donc ni inutile, ni aberrant d'être vigilant sur la représentation des différentes firmes pharmaceutiques concurrentes dans un secteur thérapeutique particulier, ainsi que sur leurs niveaux d'engagement financier dans des frais d'hospitalité, qui n'apportent aucune plus-value scientifique à leur démarche… De la même manière, il est indispensable pour une instance de régulation qui doit confier une mission d'expertise à un professionnel de santé de connaître auparavant non seulement son niveau d'expertise dans le domaine concerné, mais aussi l'existence, le type et le degré de ses éventuels engagements/partenariats avec l'une ou l'autre des parties prenantes industrielles concernées par les résultats de l'expertise.

Toutes ces interactions entre industriels et professionnels de santé sont donc à considérer au cas par cas, et dans toute leur complexité. À chaque fois, les responsabilités et les rôles des uns et des autres doivent être tracés, transparents, matérialisés par des conventions ou des contrats, identifiant clairement les intérêts financiers, matériels, voire de notoriété en jeu.

La mise en œuvre progressive d'une politique généralisée de déclaration des liens et conflits d'intérêts en réponse à de nombreuses « affaires » médiatisées

Pour l'Assemblée médicale mondiale, un conflit d'intérêt se produit lorsque « le jugement professionnel concernant les soins à apporter à un patient est influencé de manière indue par des intérêts secondaires » [7]. Ainsi au sens strict de cette définition, un médecin est en conflit d'intérêt dès lors qu'il assume concomitamment ses missions de soignant et de chercheur. Néanmoins, l'implication des médecins dans d'autres activités que le soin (recherche, enseignement, expertises, consultances, directions d'organismes publics ou privés) n'est pas indue par nature. Le plus souvent, elle est pleinement justifiée par des compétences spécifiques. Ainsi, certains professionnels de santé occupent légitimement des emplois secondaires dans des institutions publiques ou des entreprises privées.

Il n'en reste pas moins, toutes légitimes qu'elles soient, que ces activités peuvent générer des circonstances à risque de les placer en situation de conflit d'intérêt avéré, en compromettant l'impartialité de leurs décisions. En effet, s'il est vraisemblable que les liens de nature à interférer avec l'indépendance des décisions des professionnels de santé sont ceux qui se nouent à l'occasion des échanges directs, sous les formes de liens professionnels, collégiaux, de courtoisie, financiers ou d'amitiés, les risques de conséquences délétères sont surtout notables dans les situations où le professionnel de santé est en position de tiers expert et de décideur. Un partenariat en cours ou le souvenir récent d'un partenariat antérieur constituent le terreau propice à l'acceptation rapide de nouveaux partenariats, mais aussi à des compromissions, au terme de délibérations qui peuvent être tronquées, sur la base de la confiance acquise, sous l'influence

d'une dépendance financière ou affective en cours, ou sous l'effet d'un ressentiment.

Au fil du temps, la médiatisation de différentes affaires portant à l'attention du public de graves dérives dans les pratiques des industriels, malgré des partenariats avérés avec des professionnels de santé, a sensibilisé la société à ces sujets dont elle est la première victime. Un invariant du mécanisme de ces dérives peut être résumé au fait de privilégier le profit – celui de l'entreprise et/ou celui du professionnel de santé – aux dépens de la probité publique, voire de la santé des individus ou de la population. Certaines de ces dérives ont constitué de réelles menaces pour la santé publique ; d'autres ont directement nui à la santé de patients, jusqu'à entraîner ou accélérer leur décès [8]. L'implication de médecins parfois considérés par leurs pairs comme des experts, ayant « accepté des honoraires pour services de conseils ou présentations "pédagogiques" à d'autres médecins », tout en clamant leur indépendance, est un fait avéré [9].

Tous ces scandales ont progressivement conduit à la mise en place d'un dispositif contraignant de déclaration publique des conflits et liens d'intérêts pour les professionnels de santé. C'est d'ailleurs dans le contexte d'un scandale sanitaire – celui du Mediator® –, et devant l'insuffisance des repères éthiques et déontologiques peu ou non contraignants, qu'une première loi a été promulguée en France, sous le nom de loi Bertrand ou « loi anti-cadeau » [10]. Cette loi, qui visait à garantir la transparence financière des liens d'intérêts entre professionnels de santé et industriels, fut l'une des premières pierres d'un dispositif législatif et réglementaire plus vaste, progressivement élargi à toute la fonction publique par la loi n° 2013 relative à la transparence de la vie publique, le Code général de la fonction publique, puis la loi n° 2016-483 du 3 avril 2016 relative à la déontologie et aux droits et obligations des fonctionnaires. Ces différents textes définissent désormais la notion de conflit d'intérêt comme « toute situation d'interférence entre un intérêt public et des intérêts publics ou privés, qui est de nature à influencer ou à paraître influencer l'exercice indépendant, impartial et objectif des fonctions de l'agent public ».

La mise en œuvre d'une véritable politique de gestion des liens d'intérêts a néanmoins été difficile à mettre en œuvre, car en rupture avec des habitudes profondément ancrées, et ce malgré des sanctions que la loi prévoyait d'emblée. La loi anti-cadeau a ensuite été complétée par l'ordonnance n° 2017-49 du 19 janvier 2017 relative aux avantages offerts par les personnes fabriquant ou commercialisant des produits ou des prestations de santé. Elle vise le maintien de l'indépendance des professionnels de santé en contact direct avec les industriels, notamment dans le contexte de la visite médicale. Désormais, il est non seulement interdit aux professionnels et aux étudiants de santé de recevoir des avantages illicites de la part d'industriels du secteur de la santé, mais il est aussi interdit aux industriels de proposer ou procurer ces avantages aux professionnels de santé.

Ce principe d'interdiction prévoit néanmoins trois types de dérogations : « 1) la rémunération, l'indemnisation et le défraiement d'activités de recherche, de valorisation de la recherche, d'évaluation scientifique, de conseil, de prestation de services ou de promotion commerciale, dès lors que la rémunération est proportionnée au service rendu et que l'indemnisation ou le défraiement n'excèdent pas les coûts effectivement supportés par les personnes ; 2) les avantages perçus par les étudiants en médecine pour des activités de recherche dans le cadre de la préparation d'un diplôme ; 3) l'hospitalité offerte à des médecins/étudiants en médecine lors de manifestations de promotion ou lors de manifestations à caractère exclusivement professionnel et scientifique, à condition qu'elles soient d'un niveau raisonnable, limitées à l'objectif professionnel et scientifique principal de la manifestation et non étendues à des personnes autres que les professionnels/étudiants directement concernés » [11].

Bien sûr, l'ensemble de ces dérogations doivent être rendues publiques, et faire l'objet de conventions spécifiques, adressées, pour les médecins, au conseil de leur Ordre, qui doit se prononcer sur leur conformité avec les obligations déontologiques des praticiens. Par ailleurs, les professionnels de santé, régulièrement sollicités pour siéger en tant qu'experts dans les instances d'évaluation des agences d'État concernées par la santé (notamment l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [ANSM], la Haute autorité de santé [HAS], les comités de protection des patients [CPP], etc.), sont tenus de rendre préalablement publics leurs liens d'intérêts. Ces déclarations sont enregistrées sur une plateforme dématérialisée (DPI Santé) publique, charge à chacun d'actualiser la sienne autant que de besoin. Au-delà de ces exigences de transparence, les instances de régulation exigent le plus souvent un engagement d'indépendance et de confidentialité, qui doit être signé avant la nomination de l'expert.

Il est vraisemblable que la complexité et la sensibilité des relations entre professionnels de santé et industriels soient de mieux en mieux comprises car les mentalités changent doucement. La communauté internationale des chercheurs se mobilise, publie des procédures et règlements éthiques spécifiques ainsi que des recommandations professionnelles fortes sur les conflits d'intérêts en général [12], ou plus spécifiquement sur les règles de publication des essais cliniques [13]. Malheureusement, la plupart des essais cliniques défavorables lors de l'évaluation d'un médicament ou d'un protocole thérapeutique ne sont pas publiés, ce qui fausse l'information de la communauté scientifique. Ce sujet devrait donc être davantage pris au sérieux par les nouvelles générations de chercheurs et de professionnels de santé, sensibilisés dès leur formation initiale à ces enjeux, comme à ceux de l'éthique de la recherche et de l'intégrité scientifique, sous l'autorité de leurs doyens [14] et des instances de recherche nationales. *La Charte française de déontologie des métiers de la recherche* publiée en 2015 insiste d'ailleurs sur l'importance de l'impartialité et l'indépendance dans l'évaluation et l'expertise des recherches, « en déclarant ses liens d'intérêts et en se récusant en cas de conflit potentiel d'intérêts » [15].

Il faudrait probablement ajouter à la réflexion sur les liens et conflits d'intérêts susceptibles de naître entre l'industrie pharmaceutique et les professionnels de santé ceux qui sont apparus depuis une vingtaine d'années entre les mêmes firmes et les associations de patients (usagers du système de santé) qui sont intégrés aux décisions à l'ANSM, à la HAS, etc. En effet, ces associations ont légitimement pris du poids dans les décisions des gouvernements et des administrations, mais leur financement est souvent assuré, au moins en partie, par des firmes qui s'intéressent à leur « poids » dans la décision en matière de politique santé.

Bibliographie

Les références peuvent être consultées en ligne à l'adresse suivante : http://www.em-consulte.com/e-complement/477020.

Bibliographie

[1] Rasmussen K, Bero L, Redberg R, et al. Collaboration between academics and industry in clinical trials : cross sectional study of publications and survey of lead academic authors. BMJ 2018;363, k3654.
[2] Kasenda B, von Elm E, You JJ, et al. Agreements between industry and academia on publication rights : a retrospective study of protocols and publications of randomized clinical trials. Plos Med 2016;13, e1002046.
[3] Ross JS, Hill KP, Egilman DS, Krumholz HM. Guest authorship and ghostwriting in publications related to rofecoxib : a case study of industry documents from rofecoxib litigation. JAMA 2008;299(15):1800–12.
[4] Wislar JS, Flanagin A, Fontanarosa PB, Deangelis CD. Honorary and ghost authorship in high impact biomedical journals : a cross sectional survey. BMJ 2011;343, d6128.
[5] Stretton S. Systematic review on the primary and secondary reporting of the prevalence of ghostwriting in the medical literature. BMJ Open 2014;4(7), e004777.
[6] DeTora LM, Carey MA, Toroser D, Baum EZ. Ghostwriting in biomedicine : a review of the published literature. Curr Med Res Opin 2019;35(9):1643–51.
[7] Prise de position de l'AMM sur le conflit d'intérêts. Préambule, article 1 : https://www.wma.net/fr/policies-post/prise-de-position-de-lamm-sur-le-conflit-dinterets/.
[8] Graham DJ, Campen D, Hui R, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs : nested case-control study. Lancet 2005;365(9458):475–81.
[9] Moynihan R. Des décennies de profits et de scandales pour une industrie pharmaceutique qui mise sur les vaccins. Theconversation.com. 7 décembre; 2021.
[10] Loi n° 2011-2012 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.
[11] Les relations médecins-industrie (conseil-national.medecin.fr). https://www.conseil-national.medecin.fr/lordre-medecins/conseil-national-lordre/relations-lindustrie-pharmaceutique#sommaire-id-1.
[12] Bion J, Antonelli M, Blanch L, et al. White paper : statement on conflicts of interest. Intensive Care Med 2018;44:1657–68.
[13] Winter DC, Haukoos J, Salminen P. Practical guide to clinical trial publication. JAMA Surg 2022. Published online October 26.
[14] Charte éthique et déontologique de la conférence des doyens. https://conferencedesdoyensdemedecine.org/ethique-et-deontologie/.
[15] Charte française de déontologie des métiers de la recherche, 2015. https://comite-ethique.cnrs.fr/wp-content/uploads/2020/01/2015_Charte_nationale_d%C3%A9ontologie_190613.pdf.

Partie II

Formulation galénique en ophtalmologie

This page intentionally left blank

Chapitre 9

Formulation et mise en forme des préparations ophtalmiques

M.-L. Brandely-Piat, M. Jobard, F. Chast

Contexte général de la préparation des formes ophtalmiques

Les formes ophtalmiques ont largement évolué pour faciliter l'administration et améliorer l'efficacité des traitements tout en diminuant le risque d'effets indésirables grâce notamment à la limitation de l'usage des conservateurs. Néanmoins, de nombreuses pistes d'innovation permettant d'améliorer la biodisponibilité des principes actifs au niveau des structures oculaires sont actuellement explorées.

Malgré le développement de spécialités pharmaceutiques par l'industrie, de nombreuses pathologies oculaires restent encore orphelines de traitement. La préparation de formes pharmaceutiques à l'hôpital peut permettre de répondre à ce besoin. En effet, de nombreuses pharmacies à usage intérieur préparent des formes ophtalmiques quand celles-ci ne sont pas disponibles ou que le médicament n'est pas commercialisé sous une forme adaptée à l'usage ophtalmique. Pour répondre à ce besoin, la connaissance des spécificités liées à la voie d'administration topique ou par injection dans les structures oculaires est indispensable.

Référentiels et textes réglementaires s'appliquant aux formes ophtalmiques

Les formes ophtalmiques sont décrites par la Pharmacopée européenne X^{e} édition [1]. Plus particulièrement, la monographie portant sur les préparations ophtalmiques décrit les différentes formes pharmaceutiques et les méthodes de contrôle qui leur sont applicables. La monographie portant sur les préparations injectables s'applique dans le cas particulier des préparations destinées à être injectées dans l'œil.

Au niveau industriel, les bonnes pratiques de fabrication [2], et plus particulièrement la ligne directrice de préparation des médicaments stériles décrivent les conditions de fabrication des formes ophtalmiques. Les bonnes pratiques de préparation [3] constituent la déclinaison hospitalière de ce texte. Ce document référence, qui date de 2007, est, en 2022, en cours de révision ; plus particulièrement, la ligne directrice relative à la préparation des médicaments stériles s'applique aux conditions de préparation au sein de la pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé.

Définition des préparations ophtalmiques et de leurs propriétés

Définition

Il s'agit de préparations liquides, semi-solides ou solides stériles destinées à être appliquées sur le globe oculaire et/ou les conjonctives, ou à être introduites dans le sac conjonctival [1]. La monographie de la Pharmacopée européenne définit les catégories suivantes : les collyres, les solutions pour usage ophtalmique, les poudres pour collyres et pour lavage ophtalmique, les préparations ophtalmiques semi-solides ainsi que les inserts ophtalmiques.

Les solutions intraoculaires destinées à l'administration dans l'œil, que ce soit par injection intravitréenne, sous-conjonctivale ou intracamérulaire, relèvent de la monographie des préparations injectables.

Voies d'administration

Plusieurs voies d'administration des médicaments dans l'œil sont possibles.

© 2023, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

VOIE LOCALE OU TOPIQUE

Cette voie est destinée à une action immédiate au niveau de la conjonctive et de la cornée. C'est la voie d'administration des formes collyres, pommades et inserts. Cette voie est la plus simple d'utilisation car peu invasive et utilisable par le patient lui-même. Mais elle présente le désavantage de ne permettre qu'un passage transcornéen limité des principes actifs. En effet, si les molécules liposolubles traversent bien l'épithélium cornéen, ce n'est pas le cas des molécules hydrosolubles. Néanmoins, celles-ci traversent plus facilement le stroma. Les molécules à la fois liposolubles et hydrosolubles (amphiphiles) sont celles les plus susceptibles de traverser la cornée et donc les mieux absorbées [4]. La principale cause de « perte de médicament » à l'occasion de l'administration topique est la diffusion dans la circulation sanguine. Cette diffusion est réalisée à travers les vaisseaux sanguins de la conjonctive, les capillaires épiscléraux, les vaisseaux intraoculaires et des muqueuses nasale et oropharyngée, après drainage par le système nasolacrymal. En raison de ces pertes de médicaments dans la circulation systémique, les médicaments administrés par voie topique ne pénètrent généralement pas à des concentrations utiles dans les structures oculaires postérieures et sont donc, le plus souvent, sans impact thérapeutique pour les maladies du segment postérieur.

VOIE SOUS-CONJONCTIVALE POUR UNE ADMINISTRATION PÉRI-OCULAIRE

Les injections sous-conjonctivales offrent l'avantage pour certains médicaments, comme les antibiotiques de faible pénétration intraoculaire, d'offrir des concentrations locales élevées avec un minimum d'effets systémiques indésirables. Le traitement des ulcères infectieux de la cornée peut retirer un véritable avantage clinique à la voie sous-conjonctivale qui permet d'offrir dans la zone infectée une concentration élevée de principe actif. L'injection sous-conjonctivale consiste à faire passer l'aiguille entre la conjonctive antérieure et la capsule de Tenon.

VOIE INTRAOCULAIRE COMPRENANT LA VOIE INTRACAMÉRULAIRE ET INTRAVITRÉENNE

Ces deux dernières voies présentent l'avantage de délivrer le médicament au niveau des structures intraoculaires, mais sont invasives et peuvent être à l'origine d'effets indésirables comme des hémorragies ou des décollements de rétine [5] (fig. 9-1).

■ PROPRIÉTÉS

Les points critiques de ces préparations sont les suivants : la qualité des matières premières, l'exigence de stérilité, la tolérance liée à la limpidité, le pH, l'isotonie, la viscosité et la tension superficielle, la stabilité, soit l'absence de précipitation et/ou de dégradation du ou des principes actifs.

QUALITÉ DES MATIÈRES PREMIÈRES

La qualité des matières premières, substances actives comme excipients, revêt évidemment une importance capitale tant du point de vue de la qualité chimique (pureté, absence de contaminants) que de la qualité corpusculaire (microparticules, empoussièrement). Les spécifications d'une monographie de la Pharmacopée européenne, ou du formulaire national, voire d'une monographie interne, doivent être respectées et représentent des garanties qualitatives intangibles.

STÉRILITÉ

Les préparations ophtalmiques doivent être stériles et le demeurer pendant toute leur période d'utilisation. Cette exigence de stérilité nécessite la mise en œuvre de procédés de préparation spécifique ainsi que des contrôles associés qui s'assureront de l'efficacité des procédures choisies pour atteindre cet objectif.

Les formes destinées à être injectées dans l'œil étant régies par la monographie des préparations injectables, l'exigence de stérilité s'applique également.

TOLÉRANCE OCULAIRE

Absence de particules

Les formes ophtalmiques doivent être pratiquement exemptes de particules. En effet, la présence de particules peut être à l'origine d'un inconfort oculaire. Pour s'assurer de cette absence de particules, un mirage des conditionnements sera effectué. Cette étape, dont la mise en œuvre est décrite dans la Pharmacopée européenne et qui peut se faire manuellement ou automatiquement, permet de vérifier sur un conditionnement mis en rotation l'absence de particules. Celles-ci peuvent être d'origine variées : issues du procédé de préparation ou signe d'une instabilité physicochimique (phénomène de cristallisation ou de précipité).

Neutralité

Dans la mesure du possible, les formes ophtalmiques doivent présenter un pH proche de celui du liquide lacrymal, soit approximativement 7,4. Si le pH s'éloigne de cette valeur au-delà d'une trentaine de minutes, la tolérance oculaire sera moins bonne, ce qui peut être à l'origine de phénomènes tels qu'irritation et larmoiement réactionnel, et donc potentiellement nuire à l'observance. Néanmoins, compte tenu du pouvoir tampon des larmes, il est possible en pratique de s'éloigner de la neutralité, en particulier si le médicament est instable dans cette zone de pH. Les médicaments formulés dans une solution acide sont parfois plus stables que ceux qui sont dissous à pH neutre ou alcalin, en particulier lorsque le médicament est une base faible. L'utilisation d'un pH acide permet d'augmenter la protonation et d'éviter une dégradation rapide.

Isotonie

Les larmes ont la même osmolalité que le sang. Cependant, l'œil peut tolérer des osmolalités comprises entre 236 et 446 mOsm/kg. Il est donc possible de s'éloigner de l'osmolalité du liquide lacrymal mais, comme pour le pH, la tolérance en sera également affectée. La dissolution du principe actif dans un véhicule aqueux aboutit généralement à une formulation hypotonique (< 290 mOsm). C'est la raison pour laquelle il est possible de faire entrer dans la formule d'un collyre du chlorure de sodium, du glucose, ou un tampon pour ajuster l'osmolalité de la solution. Une solution de NaCl à 0,9 % possède une osmolalité de 309 mOsm, valeur cible recherchée. L'augmentation de la tonicité d'un collyre provoque une dilution immédiate par les mouvements de l'eau à partir des tissus oculaires.

Viscosité

La viscosité doit permettre un compromis entre la meilleure tolérance possible et un temps de résidence suffisant au niveau de la surface oculaire.

STABILITÉ

Aucun principe actif n'est indéfiniment stable en solution. La détermination de la stabilité du médicament est d'une importance majeure tant pour la mise sur le marché d'un médicament

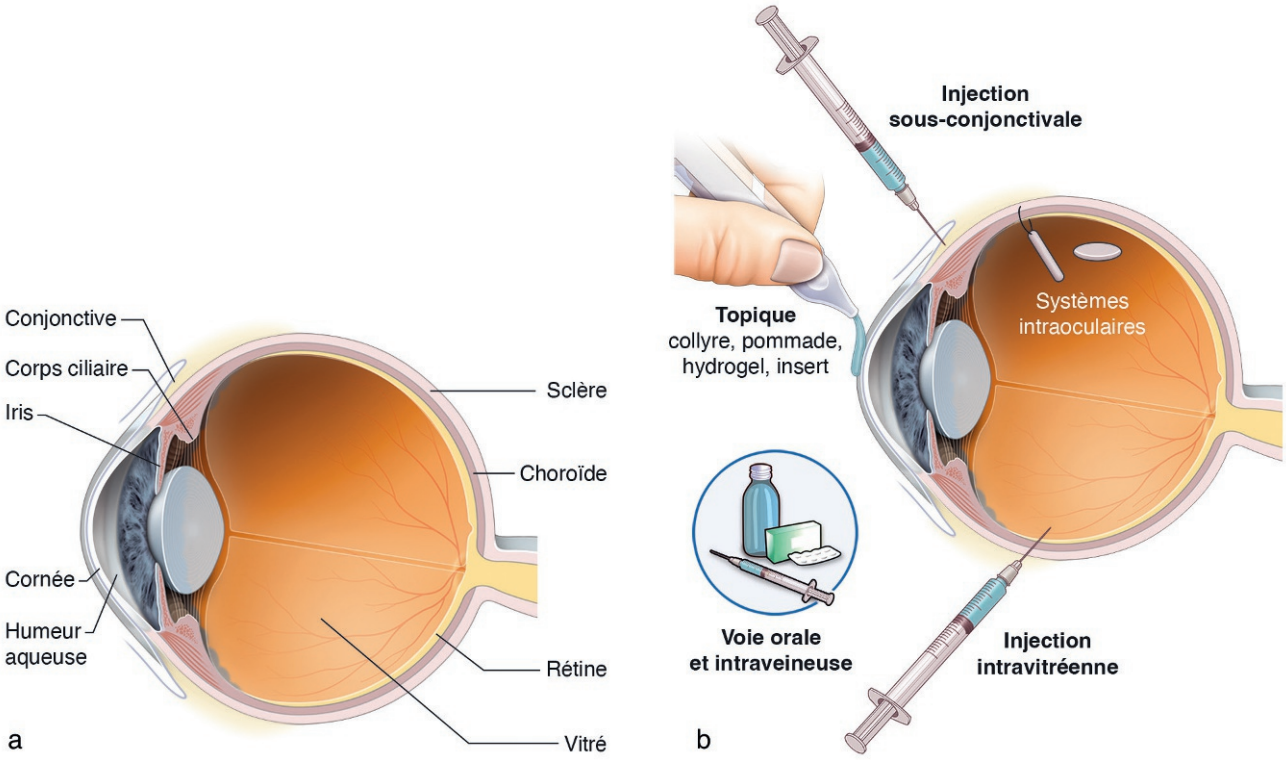


Fig. 9-1 **a.** ***Coupe simplifiée de globe oculaire.*** **b.** ***Administration de molécules thérapeutiques dans l'œil : exemples de voies d'administration et de formes galéniques.***
Source : Cyrille Martinet, d'après A. Bochot et al. [6].

doté d'autorisation de mise sur le marché (AMM) que pour une préparation magistrale ou hospitalière réalisée dans un établissement de santé. Il est habituellement recommandé qu'au moins 90 % de la concentration théorique d'un médicament soit présente dans la forme pharmaceutique à l'issue de la durée de stabilité validée par l'industriel ou le pharmacien hospitalier. Dans certains cas, un médicament peut être fabriqué ou préparé avec une concentration équivalent à 110 % de la concentration indiquée sur l'étiquette, de sorte que 18 % du médicament peut se dégrader avant le minimum niveau acceptable. Tout flacon, une fois ouvert, expose son contenu à l'oxydation, et éventuellement à la lumière, à la chaleur et à une contamination microbienne.

Les polypeptides, tels que les facteurs de croissance, qui intéressent aujourd'hui l'ophtalmologie, peuvent nécessiter un stockage alcalin. Dans l'œil, le pH normal est d'environ 7,4. Le pH des larmes peut rester altéré pendant plus de 30 minutes après l'ajout d'une solution fortement tamponnée. Un changement du pH des larmes peut provoquer une telle irritation et une telle stimulation du larmoiement que la pénétration du médicament en est diminuée. L'utilisation d'une faible concentration de tampon dans le véhicule du médicament peut permettre au système tampon oculaire de rétablir le pH normal du film lacrymal rapidement après l'instillation du médicament.

Certaines formulations médicamenteuses ne sont pas stables en solution. Un problème de stabilité extrême est posé par l'acétylcholine, un médicament très utile lors de certaines interventions chirurgicales, telles que la cataracte, pour l'obtention d'un myosis rapide. Cet agent se dégrade en quelques minutes en solution. Par conséquent, un conditionnement innovant bicompartimental a été développé en utilisant une solution aqueuse stérile dans un compartiment et le médicament lyophilisé dans l'autre. Un piston déplace un bouchon entre les chambres, permettant le mélange juste avant utilisation. La détermination de la durée de stabilité va dépendre de la stabilité physicochimique du principe actif, de la formulation galénique (présence ou non de conservateurs) et du conditionnement, en particulier pour la stabilité microbiologique.

Formulation des préparations ophtalmiques

FORMULATION DES COLLYRES

L'objectif de la formulation galénique est d'apporter le principe actif à son lieu d'action. Dans le cas de solutions ophtalmiques, du fait du flux continu lacrymal, la majeure partie du liquide instillé est éliminée rapidement (2-3 minutes) par le canal lacrymal et seule une petite fraction pénètre dans l'œil [7]. Ainsi, pour prendre en charge certaines affections, des instillations répétées seront nécessaires ou l'utilisation d'une forme plus visqueuse comme une pommade ophtalmique ou un gel. Néanmoins, une pénétration même faible du principe actif peut être suffisante pour obtenir l'action thérapeutique. En outre, cette pénétration peut être augmentée si la cornée est lésée. Enfin, pour de nombreux principes actifs, seule une action de surface est attendue.

FORMULATION DES PRÉPARATIONS DESTINÉES À ÊTRE INJECTÉES DANS L'ŒIL

Pour les préparations injectables, le choix de la voie d'injection permet d'apporter le principe actif à sa cible. Néanmoins, l'apport de principe actif au niveau de la rétine reste une gageure.

En effet, l'humeur vitrée est un milieu hétérogène qui limite la diffusion du principe actif.

OPTIMISATION DE LA FORMULATION [8]

CHOIX DU VÉHICULE

Un véhicule ophtalmique est un agent autre que le principe actif médicament ou agent de conservation ajouté à une formulation pour fournir tonicité, tampon et viscosité appropriés afin de faciliter l'activité médicamenteuse. Le choix du solvant doit répondre à des critères galéniques et physiologiques. Concernant les critères galéniques, on peut citer le pouvoir solvant, la miscibilité à l'eau, la stabilité chimique. Les critères physiologiques prennent en compte la tolérance locale et générale.

Parmi les solvants utilisés, on trouve les eaux purifiées (eau pour préparation injectable), les solutions isotoniques telles que le chlorure de sodium 0,9 % et le bicarbonate 4,2 %. En préparation hospitalière, le BSS® ainsi que les larmes artificielles peuvent être utilisés comme solvant pour leur compatibilité avec l'humeur aqueuse. Des solutions huileuses peuvent également être utilisées dans le cas de principes actifs insolubles dans l'eau : huile de ricin, huile de tournesol, huile de miglyol, huile de soja, etc. L'éventuel effet thérapeutique et/ou toxique de ces huiles doit être étudié.

L'utilisation d'un ou de plusieurs polymères de haut poids moléculaire augmente la viscosité de la formulation, retardant le drainage du film lacrymal et permettant ainsi d'augmenter la biodisponibilité des médicaments.

Les pommades assurent une rétention encore plus longue des médicaments à la surface cornéenne, mais gênent temporairement la vision.

AJUSTEMENT DU PH

L'ajustement du pH vers la neutralité permet d'améliorer la tolérance et la biodisponibilité tissulaire ; l'idéal consistant à ajuster le pH d'un collyre entre 7 et 7,5. À ce pH, une majorité de molécules médicamenteuses ont une faible polarité (la forme ionisée du médicament est très minoritaire, ce qui renforce sa capacité de traverser les barrières physiologiques). Néanmoins, la stabilité du principe actif (par exemple vancomycine instable à pH neutre ou alcalin) doit également être prise en compte lors de cette étape. Un milieu plus acide (pH < 7) améliore la stabilité de la solution médicamenteuse. Il est alors possible d'utiliser des solutions tampon comme la solution de bicarbonate de sodium 1,4 % pour augmenter le pH, ou un tampon phosphate ou acide borique/borate de sodium, ou encore acide citrique/citrate de sodium. Beaucoup de collyres antiglaucomateux utilisent cette propriété pour faciliter la pénétration du principe actif dans l'humeur aqueuse.

AJUSTEMENT DE L'OSMOLARITÉ

L'ajustement se fait le plus souvent avec du chlorure de sodium. Les mélanges de tampons (sels alcalins + acides correspondants) peuvent également être employés pour ajuster à la fois le pH et la pression osmotique. L'utilisation de tensioactifs permet d'augmenter l'osmolarité ainsi que d'augmenter la solubilité dans l'eau de principes actifs insuffisamment solubles. Les principaux tensioactifs utilisés sont les polysorbates ou l'huile de ricin polyoxyéthylénée (Cremophor®). Par ailleurs, ils sont susceptibles d'augmenter le passage transcornéen du principe actif en altérant le film lipidique qui protège la cornée.

AJUSTEMENT DE LA VISCOSITÉ

Une viscosité plus élevée permet d'augmenter le temps de contact du principe actif avec la cornée et la conjonctive avant que les mécanismes de larmoiements et de drainage lacrymal n'éliminent le principe actif. Des solutions à base de dérivés de la cellulose (méthylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose ou hydroxyéthylcellulose) ou de dérivés vinyliques comme l'alcool polyvinylique peuvent être utilisées pour augmenter la viscosité de la formulation. Elles sont utilisées à un faible pourcentage, de l'ordre de 1 à 3 % m/v. Ainsi, les véhicules des larmes artificielles peuvent être utilisés pour renforcer le pouvoir hydratant et lubrifiant du film lacrymal sur la cornée et la conjonctive, et prévenir la dessiccation des cellules épithéliales, ce qui accroît l'index thérapeutique des collyres, en particulier ceux dont le principe actif est absorbé dans la circulation sanguine, comme les β-bloquants.

ANTIOXYDANTS

L'ajout de ce type d'excipients peut augmenter la stabilité des principes actifs dont le mécanisme de dégradation passe par une oxydation, ou quand un véhicule huileux oxydable est employé. Les anti-oxydants utilisés pour les collyres aqueux sont le métabisulfite de potassium ou l'acide ascorbique.

L'EDTA, agent complexant, est largement utilisé pour diminuer l'effet catalytique des traces de métaux lourds présents dans la solution. En outre, l'EDTA concourrait à faciliter la pénétration transcornéenne des principes actifs. Néanmoins, l'utilisation chronique des formulations contenant de l'EDTA doit faire l'objet d'attention, car celui-ci peut être à l'origine de phénomènes d'irritation et d'accumulation au niveau des structures oculaires [9].

CONSERVATEURS ANTIMICROBIENS

L'ajout de ce type d'excipients permet le maintien de la stérilité avant ouverture du flacon et prévient également la contamination microbiologique de la solution pendant la durée d'administration en cas de conditionnement multidoses. Le recours actuel à des conditionnements unidoses ou à des conditionnements multidoses avec maintien de la stérilité de la solution après ouverture du flacon par des systèmes mécaniques de filtration permet de s'affranchir dans la majorité des cas de la présence de conservateurs dont la toxicité cornéenne lors de l'administration chronique est bien connue [10–12].

Les collyres utilisés au cours d'interventions chirurgicales ne doivent pas contenir de conservateur antimicrobien [1].

Le principal conservateur antimicrobien utilisé est le chlorure de benzalkonium qui a l'avantage d'avoir un large spectre antibactérien et d'être efficace à faible dose dans une large plage de pH. Le chlorure de cétalkonium est également utilisé. Dans les deux cas, il s'agit d'ammoniums quaternaires possédant des propriétés tensio-actives.

Le thiomersal, le phénylmercure, le parahydroxybenzoate de méthyle peuvent également être utilisés et sont présents dans un certain nombre de spécialités, même s'ils sont de moins en moins employés.

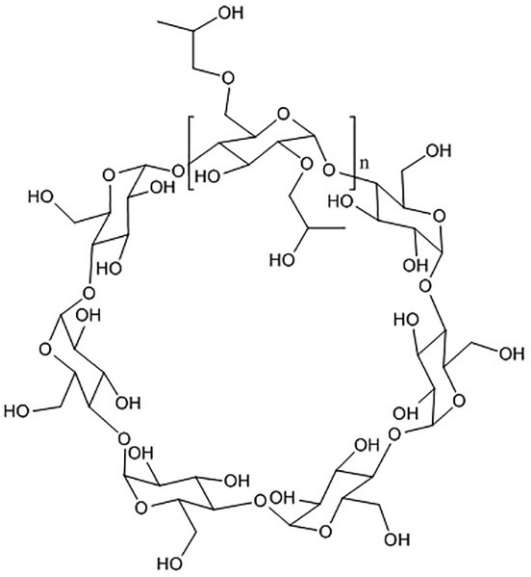


Fig. 9-2 ***Structure moléculaire de la 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrine.***

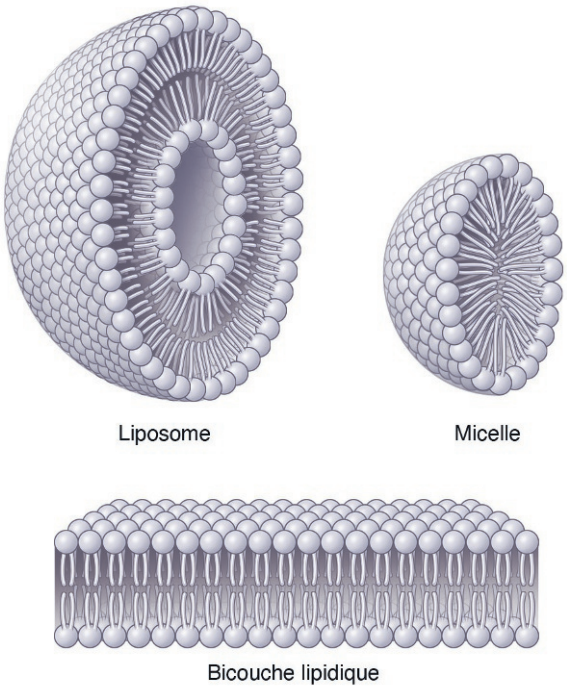


Fig. 9-3 ***Structure du liposome.***
Source : Cyrille Martinet.

AUTRES EXCIPIENTS

Cyclodextrines

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques caractérisés par une surface externe hydrophile de six à huit unités de glucose et une structure interne lipophile incorporant des médicaments liposolubles en leur centre [13]. En solution, les cyclodextrines permettent la formation de complexes avec des molécules lipophiles et augmentent la solubilité de ces molécules grâce à leur couche externe hydrophile. Cette complexation accroît la stabilité de diverses substances actives. En outre, les cyclodextrines augmentent la perméabilité de la cornée en déstabilisant sa structure épithéliale. Enfin, elles sont bien tolérées ; c'est le cas notamment de la 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrine (fig. 9-2) présente dans plusieurs collyres commercialisés comme l'Indocollyre® 0,1 %.

Liposomes

Les liposomes sont des vecteurs colloïdaux de type vésiculaire à base de phospholipides dont le diamètre est inférieur au micromètre (fig. 9-3). Ils sont biodégradables et biocompatibles, et peuvent être injectés car déformables. Les liposomes, qui baignent dans un milieu extérieur aqueux, sont constitués d'une bicouche (le plus souvent) phospholipidique, séparant le compartiment intérieur, également aqueux. Les liposomes peuvent retenir plusieurs types de composés, soit hydrosolubles (encapsulés dans la phase aqueuse), soit liposolubles ou amphiphiles (enserrés dans la bicouche lipidique).

Le recours à des formes liposomales présente de nombreux avantages : la protection de molécules fragiles vis-à-vis de l'environnement, l'augmentation de leur demi-vie, la diminution de leur toxicité oculaire.

Par ailleurs, les liposomes présentent une bonne tolérance intraoculaire au moins en cas d'injection unique [6], ce qui présente un grand intérêt pour la formulation de médicaments destinés à la voie intravitréenne. Aucun collyre commercialisé n'est disponible sous forme liposomale. En revanche, certaines pharmacies hospitalières préparent un collyre d'amphotéricine B liposomale, mieux toléré que les formes micellaires contenant du désoxycholate de sodium, mal toléré par les tissus de l'œil [14].

Éléments concernant la préparation des formes ophtalmiques

Une des propriétés cardinales de la préparation des formes ophtalmiques est liée à l'exigence de stérilité. Cette notion impose des obligations particulières en vue de réduire au minimum les risques de contamination microbienne, particulaire et pyrogène dans le cas des solutions injectables, mais aussi des collyres. Ce point va conditionner les locaux, équipements et techniques à mettre en œuvre pour leur production.

LOCAUX ET ÉQUIPEMENTS

La fabrication des médicaments stériles s'effectue dans des zones à atmosphère contrôlée dont le niveau de propreté est adapté aux opérations s'y déroulant. Pour cela, ces zones sont alimentées en air filtré et font l'objet d'une surveillance appropriée.

Pour diminuer le risque de contamination microbienne, il est possible de recourir à l'isotechnie, c'est-à-dire à l'utilisation d'isolateurs pour la fabrication de ces médicaments. Les isolateurs constituent des environnements clos et stériles. Ils disposent de systèmes de transfert qui peuvent être des portes simples, des doubles portes ou des systèmes entièrement hermétiques intégrant des techniques de stérilisation

qui permettent de stériliser tout objet entrant dans l'isolateur. Quel que soit le système choisi, il doit faire l'objet d'une validation appropriée.

ÉTAPES DE PRÉPARATION DES FORMES OPHTALMIQUES LIQUIDES

Les principales opérations sont la dissolution du principe actif et des excipients, la filtration de la solution et le remplissage des conditionnements. La technique de référence pour l'obtention de la stérilité est la stérilisation par la chaleur humide à l'autoclave du médicament dans son conditionnement final. Néanmoins, seuls les principes stables à la chaleur peuvent subir cette opération. Dans le cas des principes actifs thermosensibles, la préparation repose sur la répartition aseptique et la filtration stérilisante à l'aide de matériels stériles.

ASSURANCE QUALITÉ

La production des formes ophtalmiques doit se faire dans le respect des bonnes pratiques de fabrication pour l'industrie pharmaceutique et les bonnes pratiques de préparation pour les pharmacies des établissements de santé. La qualité est assurée par le respect de méthodes validées et de procédures respectées qui s'appliquent tout au long de la chaîne de fabrication.

Conditionnement des formes ophtalmiques

CONDITIONNEMENT DES COLLYRES

Le conditionnement des formes ophtalmiques a largement évolué ces dernières années. La mise à disposition de conditionnements multidoses permettant le maintien de la stérilité pendant l'utilisation ou de formes monodoses a permis de s'affranchir de la présence de conservateurs pour nombre de spécialités. Dans tous les cas, le conditionnement choisi doit permettre une administration aisée puisque, dans la majorité des cas, c'est le malade lui-même ou un membre de son entourage qui va administrer le collyre.

FORMES MULTIDOSES AVEC OU SANS CONSERVATEUR

Les formes multidoses se présentent en flacons de formes variées de contenance allant de 2 ou 3 ml à une dizaine de millilitres. En fonction des caractéristiques du principe actif, notamment du risque d'interaction contenant-contenu, on peut utiliser du verre de qualité pharmaceutique ou du plastique comme le polyéthylène basse densité. Le dispositif d'administration est en matière plastique (essentiellement polyéthylène) et doit être prévu pour distribuer de manière reproductible des gouttes calibrées entre 30 et 50 µl. L'insert compte-goutte doit également être choisi selon la viscosité de la solution à distribuer.

Ces dernières années, plusieurs sociétés ont proposé des flacons permettant un maintien de la stérilité de la solution pendant la durée d'administration du collyre. Différents procédés ont été développés, reposant sur l'intégration au flacon d'une membrane filtrante qui permet d'assurer une filtration stérilisante en sortie de flacon et d'éviter l'entrée d'air non stérile de l'extérieur en fin d'administration. On peut citer le système ABAK® et les flacons Novelia® qui assurent une filtration de l'air entrant en fin d'administration.

Outre l'absence de conservateur, ces nouveaux conditionnements présentent également des avantages en termes de maniabilité et d'acceptabilité par les patients, et influent donc positivement sur l'observance [15].

FORMES MONODOSES

Les unidoses sont plus particulièrement intéressantes pour les formes visqueuses ou les gels. Ce sont de petites ampoules en matière plastique, généralement du polyéthylène, dont la contenance est comprise entre 0,3 et 1 ml. Elles sont conçues pour une administration unique quand elles ne contiennent pas de conservateur.

CONDITIONNEMENT DES FORMES DESTINÉES À ÊTRE INJECTÉES DANS L'ŒIL

Les préparations ophtalmiques destinées à être injectées dans les structures oculaires sont présentées sous forme de flacon dans lequel l'ophtalmologiste va venir prélever la quantité nécessaire à l'injection, ou directement en seringues. Dans ce dernier cas, les seringues sont soit en verre de qualité pharmaceutique, soit en polypropylène.

Dans le cas des préparations faites à l'hôpital, les médicaments sont conditionnés en flacon de verre de qualité pharmaceutique ou en seringue plastique (polyéthylène ou polypropylène). Un sur-remplissage est généralement prévu afin de permettre au praticien de purger l'aiguille d'injection avant administration.

En 2021, la société Becton Dickinson a alerté ses utilisateurs contre l'utilisation de ses seringues pour l'usage intraoculaire. Le risque mis en avant serait lié à la présence de silicone qui joue le rôle de lubrifiant pour permettre le déplacement du piston dans le corps de la seringue. Néanmoins, la Société française d'ophtalmologie (SFO) a rappelé à cette occasion que, malgré l'usage de ce type de seringues depuis de nombreuses années, la littérature n'a jamais rapporté la présence de corps flottants symptomatiques, même si ce risque théorique existe [16].

De la même façon, les aiguilles utilisées lors de l'injection contiennent un lubrifiant siliconé. Les experts de la SFO ont mis en avant que la présence de microparticules de silicone dans la cavité vitréenne était connue pour être bien tolérée et que l'étape de purge préalable de l'aiguille par la solution médicamenteuse avant l'injection contribuait à éliminer largement ce risque [16].

Contrôles des formes ophtalmiques

CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

Que ce soit en milieu industriel ou en milieu hospitalier, toute préparation pharmaceutique préparée dans le cadre d'un lot de fabrication doit faire l'objet d'un contrôle qui permet de valider (ou non) la libération du lot en vue de son usage clinique.

Les différents contrôles effectués doivent être représentatifs de l'ensemble du lot et sont donc effectués sur un échantillon de taille adaptée. Leur réalisation permet de s'assurer de la conformité de la préparation aux exigences réglementaires de stérilité et de tolérance, mais aussi du respect des spécifications retenues par le fabricant. Ils comprennent les contrôles des matières premières utilisées, des articles de conditionnement, du procédé de préparation et du produit fini. L'ensemble de ces données figure dans le dossier de lot de la préparation.

■ CONTRÔLES PHYSICOCHIMIQUES

ESSAI DE TENEUR

La teneur en principe actif est mesurée à l'aide d'une méthode analytique adaptée et validée. On peut citer la spectrophotométrie, l'électrophorèse capillaire, ou la chromatographie liquide haute performance.

MESURE DU PH

Le pH des solutions est classiquement mesuré par potentiométrie.

MESURE DE L'OSMOLARITÉ

L'osmolarité est habituellement obtenue par la mesure de l'abaissement du point de congélation.

RECHERCHE DE PARTICULES VISIBLES ET INVISIBLES

La pureté particulaire est une qualité recherchée pour les préparations ophtalmiques. Pour les collyres, seule la recherche des particules visibles est exigée par la pharmacopée. Elle s'effectue par évaluation visuelle à l'aide d'un poste d'observation qui possède un panneau noir et un panneau blanc anti-éblouissant ainsi qu'une rampe d'éclairage calibré. Un opérateur procède à l'inspection visuelle de chaque récipient et de son contenu pendant 5 secondes environ sur chacun des panneaux. Il existe également des systèmes automatisés qui permettent de standardiser cette procédure.

Dans le cas des préparations destinées à être injectées dans l'œil, la contamination particulaire non visible doit également être contrôlée. La méthode la plus utilisée repose sur le comptage des particules par blocage de la lumière. Ces équipements fonctionnent sur le principe de l'interception d'un rayon lumineux qui va déterminer automatiquement la taille et le nombre des particules. La taille des particules recherchées est comprise entre 10 et 25 µm.

RECHERCHE DES ENDOTOXINES BACTÉRIENNES

Cet essai s'applique aux préparations parentérales et ne concerne donc que les préparations ophtalmiques destinées à être injectées dans l'œil. Il est destiné à la détection ou la quantification des endotoxines produites par des bactéries à Gram négatif au moyen d'un lysat d'amœbocytes de limules selon différentes techniques : gélification, turbidimétrie ou colorimétrie.

■ CONTRÔLES MICROBIOLOGIQUES

Les contrôles microbiologiques permettent de s'assurer que le médicament préparé est effectivement stérile. Ces contrôles comprennent ceux réalisés sur l'environnement de préparation du médicament et sur le médicament préparé lui-même.

Les contrôles de l'environnement de préparation comprennent des recherches de contamination aérienne ainsi que des prélèvements de surface dans les zones à atmosphère contrôlée dans lesquelles sont effectuées les différentes étapes de la préparation des médicaments.

Le contrôle réalisé sur le médicament préparé est l'essai de stérilité. Cette procédure est décrite dans la Pharmacopée européenne et doit être réalisée sur un échantillon représentatif de chaque lot produit. Cet essai doit tenir compte de la présence éventuelle d'un conservateur antimicrobien dans la formulation ainsi que des éventuelles propriétés antimicrobiennes du ou des principes actifs (collyres antibiotiques, antifongiques, etc.). Il peut être réalisé par ensemencement direct du milieu de culture par la préparation à examiner ou par filtration sur membrane. Dans ce dernier cas, après filtration de la préparation sur une membrane de porosité inférieure ou égale à 0,45 µm, celle-ci est placée dans le milieu de culture et incubée pendant, au minimum, 14 jours.

Autres formes destinées à la voie ophtalmique

■ SOLUTIONS DE LAVAGE OPHTALMIQUE

Ces solutions aqueuses stériles sont destinées au rinçage ou au lavage des yeux. Elles ne se distinguent des collyres que par leur volume plus important, avec une limite de 200 ml. Elles peuvent être conditionnées en récipient multidose, auquel cas elles contiennent un conservateur antimicrobien, ou en récipient unidose sans conservateur, notamment quand elles sont utilisées au cours d'interventions chirurgicales. Leur formulation, leur préparation et leurs contrôles sont similaires à ceux des collyres.

■ POUDRES POUR COLLYRES ET POUDRES POUR SOLUTION POUR LAVAGE OPHTALMIQUE

Ce sont des préparations sèches solides stériles à dissoudre ou disperser dans un liquide approprié au moment de l'administration. Cette technique peut permettre de résoudre les problèmes liés à l'instabilité fréquente de certains principes actifs en solution. Après dissolution ou mise en suspension, la préparation doit satisfaire aux exigences concernant les collyres ou les solutions pour lavage ophtalmique.

■ PRÉPARATIONS OPHTALMIQUES SEMI-SOLIDES

Ces préparations se présentent sous forme de pommades, de crèmes ou de gels stériles destinés à être appliqués sur les conjonctives ou les paupières. Elles contiennent un ou plusieurs principes actifs dissous ou dispersés dans un excipient approprié. Elles peuvent être conditionnées sous forme multidose dans de petits tubes collabables contenant au maximum 10 g de préparation avec éventuellement une canule pour faciliter l'administration, ou en récipient unidose.

POMMADES

Ce sont essentiellement des pommades hydrophobes constituées de mélanges de vaseline et d'huile de paraffine dans lesquelles sont incorporés des principes actifs liposolubles. Elles répondent aux mêmes principes de formulation et de fabrication que les pommades à usage cutané, avec en plus une exigence de stérilité. L'objectif principal est d'augmenter le temps de présence oculaire du principe actif. Cependant, les pommades présentent l'inconvénient de ne pas être transparentes et donc de gêner la vision. Par ailleurs, elles peuvent être difficiles à administrer.

CRÈMES

Les crèmes sont des préparations composées d'une phase lipophile et d'une phase hydrophile. Ce sont des émulsions H/L (eau dans huile) ou L/H (huile dans eau) selon la solubilité du principe actif qui y est incorporé.

GELS

Les gels sont obtenus pas gélification d'un liquide à l'aide d'un agent épaississant. Un de leur principal avantage par rapport aux pommades et crèmes ophtalmiques est le fait qu'ils soient transparents. Pour la voie ophtalmique, on utilise des gels à base hydrophile appelés hydrogels.

Un récent développement dans les systèmes d'administration de médicaments oculaires est l'utilisation de grosses molécules qui présentent des transitions de phase réversibles permettant à une goutte aqueuse déposée à la surface de l'œil de se gélifier de manière réversible au contact du film lacrymal précornéen. Ainsi, le maléate de timolol sous forme de gel (Geltim®) permet de n'administrer qu'une seule dose quotidienne et il est aussi efficace pour abaisser la pression intraoculaire que l'instillation biquotidienne de la solution.

INSERTS OPHTALMIQUES

Les inserts ophtalmiques sont des préparations solides ou semi-solides stériles d'une taille et d'une forme appropriées, destinées à être insérées dans le sac conjonctival en vue d'une action sur l'œil. Ils sont destinés à libérer la substance active pendant une durée déterminée et ainsi éviter les instillations répétées. De nombreux principes actifs sont candidats à une mise en forme pharmaceutique permettant une libération au long cours : anti-infectieux, corticoïdes, anti-VEGF, etc. Néanmoins, leur tolérance souvent médiocre (sensation de corps étranger) en limite l'utilisation.

Conclusion

Les préparations ophtalmiques constituent un domaine extrêmement innovant dans la recherche galénique car les besoins sont nombreux et en évolution. Il existe aussi des difficultés importantes liées à la spécificité de cette voie et à la fragilité des tissus oculaires. Que ce soit au niveau industriel ou hospitalier, les pistes de recherche et d'innovation sont nombreuses.

Bibliographie

Les références peuvent être consultées en ligne à l'adresse suivante, http://www.em-consulte.com/e-complement/477020.

Bibliographie

[1] Pharmacopée européenne Xe édition, EDQM, European Pharmacopoiea, Council of Europe, B.P.907, F-67029, Strasbourg.
[2] ANSM. Bonnes pratiques de fabrication, 8/4/2021. https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain.
[3] ANSM. Bonnes pratiques de préparation, 30/11/2007. https://ansm.sante.fr/vos-demarches/professionel-de-sante/les-preparations-hospitalieres.
[4] Mofidfar M, Behnam Abdi, Ahadian S, et al. Drug delivery to the anterior segment of the eye : a review of current and future treatment strategies. Int J Pharm 2021;607, 120924.
[5] Korobelnik JF, Weber M, Cohen SY, Experts G. Guidelines for intravitreal injectives (French version). J Fr Ophtalmol 2009;32:288–9.
[6] Bochot A, Lajavardi L, Camelo S, et al. Potentiel des liposomes pour l'injection intravitréenne de molécules thérapeutiques. Ann Pharm Fr 2011;69:100–7.
[7] Creuzot-Garcher C. Surface oculaire et pharmacocinétique. J Fr Ophtalmol 2007;30(4):410–3.
[8] Le Hir A. Pharmacie galénique. Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 10e éd. Paris: Elsevier Masson; 2016.
[9] Wroblewska K, Jadach B, Muszalska-Kolos I. Progress in drug formulation design and delivery of medicinal substances used in ophthalmology. Int J Pharm 2021;67, 121012.
[10] Vaede D, Baudouin C, Warnet JF, Brignole-Baudouin F. Les conservateurs des collyres : vers une prise de conscience de leur toxicité. J Fr Ophtalmol 2010;33(7):505–24.
[11] Bonniard AA, Yeung JY, Chan CC, Birt CM. Ocular surface toxicity from glaucoma topical medications and associated preservatives such as benzalkonium chloride (BAK). Expert Opin Drug Metab Toxicol 2016;12(11):1279–89.
[12] Epstein SE, Ahdoot M, Marcus E, Asbell PA. Comparative toxicity of preservatives on immortalized corneal and conjunctival epithelial cells. J Ocul Pharmacol Ther 2009;25(2):113–9.
[13] Baranowski P, Karolewicz B, Gajda M, Pluta J. Ophthalmic drug dosage forms : characterisation and research methods. ScientificWorldJournal 2014;2014. 8619804.
[14] Morand K, Bartoletti AC, Bochot A, et al. Liposomal amphotericin B eye drops to treat fungal keratitis : physico-chemical and formulation stability. Int J Pharm 2007;344(1-2):150–3.
[15] Gabisson P, Briat B, Le Foll J, et al. Maniabilité et acceptabilité du flacon Abak® nouvelle génération chez des patients traités au long cours. Étude transversale, rétrospective et multicentrique. Ann Pharm Fr 2011;69:22–9.
[16] Conseil d'administration de la SFO et la rédaction de SFO-online. Quelles aiguilles et seringues pour les injections intravitréennes ? Mise à jour du 30/1/2021.

Chapitre 10

Collyres et solutions injectables ophtalmiques préparés par les pharmacies hospitalières (PUI) – France, 2022

M.-L. Brandely-Piat, F. Chast

Le tableau 10-1 liste les préparations topiques, ou collyres, et le tableau 10-2, les préparations injectables, telles qu'elles sont préparées par les pharmacies hospitalières à usage intérieur (PUI) en France en 2022.

Tableau 10-1 – Préparations topiques (collyres).

Principe actif (DCI)	Concentration	Volume de la préparation (conditionnement)	Statut Préparation magistrale (M)/ préparation hospitalière (H)	Autres informations	PUI du centre hospitalier
Amikacine	20 mg/ml	6 ml – Fl. PEBD	H	1 Fl. par jour (pas de conservateur et Fl. non adapté à une administration sécurisée du point de vue microbiologique)	CHU de Clermont-Ferrand
	20 mg/ml		M		NHC-HUS (Strasbourg)
	25 mg/ml	6 ml – Fl. PEBD	H		CHU de Caen
	25 mg/ml	10 ml – Fl. c-g.	M	Sous-traitance possible	Hôpital national de la vision (15-20)
	30 mg/ml	8 ml – Fl. PEBD	H	Conservation entre +2 et 8 °C	Cochin-Hôtel Dieu (Paris Centre)
	50 mg/ml	5 ml	H		CHU d'Angers
	50 mg/ml	10 ml – Fl. c-g.	M	Sous-traitance possible	Hôpital national de la vision (15-20)

(*Suite*)

© 2023, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Tableau 10-1 – Suite.

Principe actif (DCI)	Concentration	Volume de la préparation (conditionnement)	Statut Préparation magistrale (M)/ préparation hospitalière (H)	Autres informations	PUI du centre hospitalier
Amphotéricine B	2,5 mg/ml	2 ml – Fl. PEBD	H	1 Fl. par jour (pas de conservateur et Fl. non adapté à une administration sécurisée du point de vue microbiologique)	CHU de Clermont-Ferrand
	2,5 mg/ml	10 ml – Fl. c-g.	M	Sous-traitance possible	Hôpital national de la vision (15-20)
	2,5 mg/ml		M		NHC-HUS (Strasbourg)
	5 mg/ml	5 ml – Fl. PEBD	H		CHU de Caen
	5 mg/ml	5 ml	H		AP-HM (Marseille)
	5 mg/ml	8 ml – Fl. PE 10 ml	H		CHU de Toulouse
Amphotéricine B liposomale	5 mg/ml	8 ml – Fl. PEBD	H	Conservation à température ambiante	Cochin-Hôtel Dieu (Paris Centre)
	5 mg/ml	8 ml – Fl. PE 10 ml	M		CHU de Toulouse
Argatroban	1 mg/ml	8 ml – Fl. PEBD	M	Conservation à température ambiante	Cochin-Hôtel Dieu (Paris Centre)
	1 mg/ml	8 ml – Fl. PE 10 ml	M		CHU de Toulouse
Atropine	0,1 mg/ml	4 ml – Fl. FMDSC	H	Stabilité 1 mois	CHU de Clermont-Ferrand
	0,1 mg/ml	5 ml – Fl. FMDSC	H	Conservation à température ambiante	Cochin-Hôtel Dieu (Paris Centre)
	0,1 mg/ml		M		NHC-HUS (Strasbourg)
	0,1 mg/ml	5 ml – Fl. PE 10 ml	H		CHU de Toulouse
	0,5 mg/ml	5 ml – Fl. FMDSC	H	Conservation à température ambiante	Cochin-Hôtel Dieu (Paris Centre)
	0,5 mg/ml	5 ml – Fl.	M		NHC-HUS (Strasbourg)
	1 mg/ml	5 ml – Fl.	M		NHC-HUS (Strasbourg)
Bévacizumab	5 mg/ml	5 ml – Fl. PEBD	H	Conservation entre +2 et 8 °C	Cochin-Hôtel Dieu (Paris Centre)
	5 mg/ml	10 ml – Fl. c-g.	M	Sous-traitance possible	Hôpital national de la vision (15-20)
	10 mg/ml		M		NHC-HUS (Strasbourg)
	10 mg/ml	10 ml – Fl. c-g.	M	Sous-traitance possible	Hôpital national de la vision (15-20)
Caspofungine	1 mg/ml	5 ml – Fl. PEBD	M	À la demande	CHU de Caen
Céfazoline	50 mg/ml	9 ml – Fl. PE 10 ml	H		CHU de Toulouse

(*Suite*)

Tableau 10-1 – Suite.

Principe actif (DCI)	Concentration	Volume de la préparation (conditionnement)	Statut Préparation magistrale (M)/ préparation hospitalière (H)	Autres informations	PUI du centre hospitalier
Ceftazidime	12,5 mg/ml	10 ml – Fl. c-g.	M	Sous-traitance possible	Hôpital national de la vision (15-20)
	20 mg/ml	10 ml – Fl. c-g.	M	Sous-traitance possible	Hôpital national de la vision (15-20)
	20 mg/ml		H		NHC-HUS (Strasbourg)
	20 mg/ml	9 ml – Fl. PE 10 ml	H		CHU de Toulouse
	25 mg/ml	5 ml – Fl. PEBD	H		CHU de Caen
	25 mg/ml	2 ml – Fl. PEBD	H	1 Fl. par jour (pas de conservateur et Fl. non adapté à une administration sécurisée du point de vue microbiologique)	CHU de Clermont-Ferrand
	50 mg/ml	10 ml	H		CHU d'Angers
	50 mg/ml	8 ml – Fl. PEBD	H	Conservation à –20 °C	Cochin-Hôtel Dieu (Paris Centre)
Chlorhexidine	0,2 mg/ml	8 ml	H		CHU d'Angers
	0,2 mg/ml		M		NHC-HUS (Strasbourg)
Ciclosporine	0,5 mg/ml	8 ml – Fl. FMDSC	H	Conservation à température ambiante	Cochin-Hôtel Dieu (Paris Centre)
	0,5 mg/ml	10 ml – Fl. c-g.	H	Sous-traitance possible	Hôpital national de la vision (15-20)
	1 mg/ml	6 ml – Fl. FMDSC	H	1 mois	CHU de Clermont-Ferrand
	1 mg/ml	10 ml – Fl. c-g.	H	Sous-traitance possible	Hôpital national de la vision (15-20)
	2 mg/ml	8 ml – Fl. PE 10 ml	M		CHU de Toulouse
	5 mg/ml	8 ml – Fl. FMDSC	H	Conservation à température ambiante	Cochin-Hôtel Dieu (Paris Centre)
	5 mg/ml	10 ml – Fl. c-g.	H	Sous-traitance possible	Hôpital national de la vision (15-20)
	5 mg/ml	9 ml – Fl. PE 10 ml	H	EEN : huile de ricin	CHU de Toulouse
	10 mg/ml	6 ml – Fl. FMDSC	H	1 mois	CHU de Clermont-Ferrand
	10 mg/ml	8 ml – Fl. FMDSC	H	Conservation à température ambiante	Cochin-Hôtel Dieu (Paris Centre)
	10 mg/ml	9 ml – Fl. PE 10 ml	H	EEN : huile de ricin	CHU de Toulouse
	20 mg/ml	6 ml – Fl. FMDSC	H	1 mois	CHU de Clermont-Ferrand
	20 mg/ml	8 ml – Fl. FMDSC	H	Conservation à température ambiante	Cochin-Hôtel Dieu (Paris Centre)
	20 mg/ml	10 ml – Fl. c-g.	H	Sous-traitance possible	Hôpital national de la vision (15-20)
	20 mg/ml	9 ml – Fl. PE 10 ml	H	EEN : huile de ricin	CHU de Toulouse
Colimycine	125 000 UI/ml	8 ml – Fl. c-g.	M	Sous-traitance possible	Hôpital national de la vision (15-20)
	125 000 UI/ml		M		NHC-HUS (Strasbourg)

(*Suite*)

Tableau 10-1 – Suite.

Principe actif (DCI)	Concentration	Volume de la préparation (conditionnement)	Statut Préparation magistrale (M)/ préparation hospitalière (H)	Autres informations	PUI du centre hospitalier
EDTA sodique	1 mg/ml	10 ml	H		CHU d'Angers
	7,5 mg/ml	Sol. pour irrigation oculaire	M		NHC-HUS (Strasbourg)
	12,7 mg/ml		M		NHC-HUS (Strasbourg)
	21,74 mg/ml	5 ml – Fl. c-g. ou 5 ml Fl. serti	H M	Sous-traitance possible	Hôpital national de la vision (15-20)
	21,7 mg/ml		M		NHC-HUS (Strasbourg)
	22 mg/ml	4 ml – Ser.	M		CHU de Clermont-Ferrand
	22 mg/ml	8 ml – Fl. FMDSC	H	Conservation entre +2 et 8 °C	Cochin-Hôtel Dieu (Paris Centre)
	22 mg/ml	8 ml – Fl. PE 10 ml	M		CHU de Toulouse
Éthanol	30 %	5 ml – Fl. PEBD	H		CHU de Clermont-Ferrand
	30 %	2 ml – Fl. serti	H	Sous-traitance possible	Hôpital national de la vision (15-20)
	60 %	2 ml – Fl. serti	M	Sous-traitance possible	Hôpital national de la vision (15-20)
Fluoro-uracile	10 mg/ml	10 ml – Fl. c-g.	M	Sous-traitance possible	Hôpital national de la vision (15-20)
Fluconazole	2 mg/ml	10 ml – Fl. c-g.	M	Sous-traitance possible	Hôpital national de la vision (15-20)
Gentamicine	14 mg/ml (en gentamicine base)	5 ml	H		AP-HM (Marseille)
	15 mg/ml	10 ml – Fl. c-g.	H	Sous-traitance possible	Hôpital national de la vision (15-20)
	15 mg/ml		M		NHC-HUS (Strasbourg)
	20 mg/ml	9 ml – Fl. PE 10 ml	H		CHU de Toulouse
Glycérol	Pure	8 ml – Fl. PEBD	M	Conservation à température ambiante	Cochin-Hôtel Dieu (Paris Centre)
	Pure	5 ml Fl. C-g., ou 5 ml – Fl. serti	M	Sous-traitance possible	Hôpital national de la vision (15-20)
Héparine sodique	5000 UI/ml	8 ml – Fl. PEBD	H	Conservation à température ambiante	Cochin-Hôtel Dieu (Paris Centre)
	5000 UI/ml		M		NHC-HUS (Strasbourg)
	5000 UI/ml	8 ml – Fl. PE 10 ml	M		CHU de Toulouse
Huile de ricin	s.o.	8 ml – Fl. FMDSC	H	Conservation à température ambiante	Cochin-Hôtel Dieu (Paris Centre)
	s.o.	8 ml – Fl. PE 10 ml	M		CHU de Toulouse

(*Suite*)

Tableau 10-1 – Suite.

Principe actif (DCI)	Concentration	Volume de la préparation (conditionnement)	Statut Préparation magistrale (M)/ préparation hospitalière (H)	Autres informations	PUI du centre hospitalier
Mitomycine C	0,2 mg/ml	4 ml – Fl. PEBD	M	À la demande, préparé par l'unité de préparation des chimiothérapies	CHU de Caen
	0,2 mg/ml	6 ml – Fl. FMDSC	M	Stabilité 14 jours	CHU de Clermont-Ferrand
	0,2 mg/ml	8 ml – Fl. PEBD ou Ser. 2 ml	H	Conservation entre +2 et 8 °C	Cochin-Hôtel Dieu (Paris Centre)
	0,2 mg/ml	10 ml – Fl. c-g. ou Ser. 2 ml	M H	Sous-traitance possible	Hôpital national de la vision (15-20)
	0,4 mg/ml	6 ml – Fl. FMDSC	M	Stabilité 14 jours	CHU de Clermont-Ferrand
	0,4 mg/ml	8 ml – Fl. PEBD ou Ser. 2 ml	H	Conservation entre +2 et 8 °C	Cochin-Hôtel Dieu (Paris Centre)
	0,4 mg/ml	10 ml – Fl. c-g.	M	Sous-traitance possible	Hôpital national de la vision (15-20)
Phényléphrine chlorhydrate	10 mg/ml	10 ml – Fl. c-g.	M	Sous-traitance possible	Hôpital national de la vision (15-20)
	12,5 mg/ml	2 ml	H		AP-HM (Marseille)
Phényléphrine chlorhydrate-Tropicamide	25 mg/ml – 5 mg/ml	1 ml – Fl. PEBD	H	Conservation à température ambiante	Cochin-Hôtel Dieu (Paris Centre)
PHMB	0,2 mg/ml	5 ml	H		AP-HM (Marseille)
	0,2 mg/ml	6 ml – Fl. PEBD	M	Stabilité 1 semaine	CHU de Clermont-Ferrand
	0,2 mg/ml	8 ml – Fl. PEBD	H	Conservation à température ambiante	Cochin-Hôtel Dieu (Paris Centre)
Pilocarpine	1,25 mg/ml	2 ml – Fl. PEBD	M	exceptionnel	CHU de Clermont-Ferrand
Pipéracilline	20 mg/ml (en pipéracilline base)	5 ml	H		AP-HM (Marseille)
	20 mg/ml	8 ml – Fl. PEBD	H	Conservation entre +2 et 8 °C	Cochin-Hôtel Dieu (Paris Centre)
	20 mg/ml	10 ml – Fl. c-g.	H	Sous-traitance possible	Hôpital national de la vision (15-20)
Sérum autologue	20 %	4 ml	M		CHU d'Angers
	20 %	5 ml – Fl. PEBD	M		CHU de Caen
	20 %	4 ml – Fl. c-g.	M	Sous-traitance possible	Hôpital national de la vision (15-20)
	20 %	7 ml – Fl. PE 10 ml	M		CHU de Toulouse
	50 %	4 ml	M		CHU d'Angers
	50 %	4 ml – Fl. c-g.	M	Sous-traitance possible	Hôpital national de la vision (15-20)
	100 %	3 ml – Fl. c-g.	M	Sous-traitance possible	Hôpital national de la vision (15-20)
Sérum de sang de cordon	20 %	0,8 ml – monodose	H	Conservation à –80 °C	Cochin-Hôtel Dieu (Paris Centre)
Sodium chlorure	50 mg/ml	8 ml – Fl. PEBD	M	Conservation à température ambiante	Cochin-Hôtel Dieu (Paris Centre)
	50 mg/ml		M		NHC-HUS (Strasbourg)
Tacrolimus	0,2 mg/ml	6 ml – Fl. FMDSC	H	Stabilité 1 mois	CHU de Clermont-Ferrand

(*Suite*)

Tableau 10-1 – Suite.

Principe actif (DCI)	Concentration	Volume de la préparation (conditionnement)	Statut Préparation magistrale (M)/ préparation hospitalière (H)	Autres informations	PUI du centre hospitalier
Tobramycine	20 mg/ml	10 ml – Fl. c-g.	M	Sous-traitance possible	Hôpital national de la vision (15-20)
Vancomycine	10 mg/ml	10 ml – Fl. c-g.	M	Sous-traitance possible	Hôpital national de la vision (15-20)
	25 mg/ml	5 ml	H		CHU d'Angers
	25 mg/ml	2 ml – Fl. PEBD	H	1 Fl. par jour (pas de conservateur et Fl. non adapté à une administration sécurisée du point de vue microbiologique)	CHU de Clermont-Ferrand
	25 mg/ml	10 ml – Fl. c-g.	M	Sous-traitance possible	Hôpital national de la vision (15-20)
	25 mg/ml	9 ml – Fl. PE 10 ml	H		CHU de Toulouse
	50 mg/ml (en vancomycine base)	5 ml	H		AP-HM (Marseille)
	50 mg/ml	5 ml – Fl. PEBD	H		CHU de Caen
	50 mg/ml	8 ml – Fl. PEBD	H	Conservation entre +2 et 8 °C	Cochin-Hôtel Dieu (Paris Centre)
	50 mg/ml	10 ml – Fl. c-g.	H	Sous-traitance possible	Hôpital national de la vision (15-20)
	50 mg/ml		H		NHC-HUS (Strasbourg)
Voriconazole	1 mg/ml	50 ml	M	Lavage ophtalmique	CHU de Grenoble Alpes
	10 mg/ml	5 ml	H		AP-HM (Marseille)
	10 mg/ml	10 ml – Fl. PEBD	M	Passage en PH prévu via données de stabilité à –20 °C	CHU de Caen
	10 mg/ml	2 ml – Fl. PEBD	M	1 Fl. par jour (pas de conservateur et Fl. non adapté à une administration sécurisée du point de vue microbiologique)	CHU de Clermont-Ferrand
	10 mg/ml	8 ml – Fl. FMDSC	H	Conservation à température ambiante	Cochin-Hôtel Dieu (Paris Centre)
	10 mg/ml	10 ml – Fl. c-g.	M	Sous-traitance possible	Hôpital national de la vision (15-20)
	10 mg/ml		M		NHC-HUS (Strasbourg)
	10 mg/ml	9 ml – Fl. PE 10 ml	H		CHU de Toulouse

EEN : excipient à effet notoire; Fl. : flacon; Fl. c-g. : flacon compte-gouttes; FMDSC : Fl. multidose sans conservateur; PE : polyéthylène; PEBD : polyéthylène basse densité; Ser. : seringue; Sol. : solution.

Tableau 10-2 – Préparations injectables.

Principe actif (DCI)	Concentration	Volume de la préparation (conditionnement)	Statut Préparation magistrale (M)/ préparation hospitalière (H)	Autres informations	PUI du centre hospitalier
Aciclovir	10 000 µg/ml		M		NHC-HUS (Strasbourg)
Altéplase	0,025 mg/0,3 ml	3 ml – Fl. serti	M	Sous-traitance sous conditions	Hôpital national de la vision (15-20)
	0,2 mg/ml	2 ml – Fl. verre	M		CHU de Clermont-Ferrand
	0,25 mg/ml	3 ml – Fl. serti	M	Sous-traitance sous conditions	Hôpital national de la vision (15-20)
	0,5 mg/ml	3 ml – Fl. serti	M	Sous-traitance sous conditions	Hôpital national de la vision (15-20)
Amikacine	1 mg/ml	3 ml – Fl. serti	M	Pas de sous-traitance	Hôpital national de la vision (15-20)
	4 mg/ml		M	Injection intravitréenne	NHC-HUS (Strasbourg)
	40 mg/ml		M	Injection intrastromale	NHC-HUS (Strasbourg)
Amphotéricine B	0,005 mg/ml	2 ml – Fl. verre	M		CHU de Clermont-Ferrand
	0,005 mg/ml		M	Injection intrastromale	NHC-HUS (Strasbourg)
	0,05 mg/ml	3 ml – Fl. serti	M	Pas de sous-traitance	Hôpital national de la vision (15-20)
	0,1 mg/ml	3 ml – Fl. serti	M	Pas de sous-traitance	Hôpital national de la vision (15-20)
	0,1 mg/ml		M	Injection intravitréenne	NHC-HUS (Strasbourg)
Amphotéricine B liposomale	0,1 mg/ml	Ser. 0,5 ml	M	Conservation entre +2 et 8 °C	Cochin-Hôtel Dieu (Paris Centre)
Bévacizumab	12,5 mg/ml		M	Injection intravitréenne	NHC-HUS (Strasbourg)
	25 mg/ml	Ser. 0,15 ml	H		CHU de Clermont-Ferrand
	25 mg/ml	Ser. 0,15 ml	M	Conservation entre +2 et 8 °C	Cochin-Hôtel Dieu (Paris Centre)
	25 mg/ml	Ser. 0,15 ml	H	Pas de sous-traitance	Hôpital national de la vision (15-20)
Ceftazidime	20 mg/ml	Ser. 0,5 ml	H	Conservation à –20 °C	Cochin-Hôtel Dieu (Paris Centre)
	20 mg/ml	3 ml – Fl. serti	M	Pas de sous-traitance	Hôpital national de la vision (15-20)
	25 mg/ml	2 ml – Fl. verre	H		CHU de Clermont-Ferrand
Clindamycine	15 mg/ml		M	Injection intravitréenne	NHC-HUS (Strasbourg)
Fluoro-uracile	10 mg/ml	Ser. 2 ml	M	Sous-traitance possible	Hôpital national de la vision (15-20)
	25 mg/ml	Ser. 2 ml	H	Sous-traitance possible	Hôpital national de la vision (15-20)
	50 mg/ml	1 ml – Fl. verre	H		CHU de Clermont-Ferrand
	50 mg/ml	Ser. 0,3 ml	M	Conservation à température ambiante	Cochin-Hôtel Dieu (Paris Centre)
	50 mg/ml	Ser. 2 ml	M	Sous-traitance possible	Hôpital national de la vision (15-20)

(*Suite*)

Tableau 10-2 – Suite.

Principe actif (DCI)	Concentration	Volume de la préparation (conditionnement)	Statut Préparation magistrale (M)/ préparation hospitalière (H)	Autres informations	PUI du centre hospitalier
Foscavir	24 mg/ml	2 ml – Fl. verre	M	Exceptionnel	CHU de Clermont-Ferrand
	24 mg/ml	Ser. 0,3 ml	M	Conservation à température ambiante	Cochin-Hôtel Dieu (Paris Centre)
	24 mg/ml	Ser. 0,15 ml	M	Pas de sous-traitance	Hôpital national de la vision (15-20)
	24 mg/ml		M	Injection intravitréenne	NHC-HUS (Strasbourg)
Ganciclovir	8 mg/ml	Ser. 0,5 ml	M	Conservation entre +2 et 8 °C	Cochin-Hôtel Dieu (Paris Centre)
	20 mg/ml	2 ml – Fl. verre	M		CHU de Clermont-Ferrand
	20 mg/ml	Ser. 3 ml	M	Pas de sous-traitance	Hôpital national de la vision (15-20)
	20 mg/ml		M	Injection intravitréenne	NHC-HUS (Strasbourg)
Gentamicine	0,5 mg/ml		M	Injection intravitréenne	NHC-HUS (Strasbourg)
Méthotrexate	0,4 mg/ml	Ser. 0,3 ml	M	Exceptionnel	CHU de Clermont-Ferrand
	4 mg/ml		M		NHC-HUS (Strasbourg)
Vancomycine	10 mg/ml	2 ml – Fl. verre	H		CHU de Clermont-Ferrand
	10 mg/ml	Ser. 0,5 ml	H	Conservation à –20 °C	Cochin-Hôtel Dieu (Paris Centre)
	10 mg/ml	3 ml – Fl. serti	M	Pas de sous-traitance	Hôpital national de la vision (15-20)
	10 mg/ml		M	Injection intravitréenne	NHC-HUS (Strasbourg)
Voriconazole	0,5 mg/ml	0,5 ml	M	Pour injection intra-stromale	CHU de Grenoble Alpes
	1 mg/ml	Ser. 0,5 ml	M	Conservation à température ambiante	Cochin-Hôtel Dieu (Paris Centre)
	1 mg/ml	0,5 ml	M	Pour injection intracamérulaire, intrastromale ou intravitréenne	CHU de Grenoble Alpes
	1 mg/ml		M	Injection intravitréenne	NHC-HUS (Strasbourg)
	10 mg/ml	2 ml – Fl. verre	M		CHU de Clermont-Ferrand

CHAPITRE 11

Formulations destinées au segment antérieur de l'œil

F. LALLEMAND, M. SCHMITT

L'essentiel

- Les pathologies du segment antérieur de l'œil sont le plus souvent traitées par des collyres.
- Pour être efficace, l'administration oculaire topique des médicaments doit défier le temps de résidence court de la formulation sur la surface oculaire et sa dilution dans les larmes.
- Peu de médicaments peuvent être formulés en collyre du fait de leur structure physicochimique ou de leur efficacité trop faible.
- De multiples formulations, polymères et méthodes innovantes sont à l'origine de collyres bien tolérés et efficaces à des fréquence réduite d'instillation.
- La formulation, en particulier des nouveaux médicaments, reste l'un des enjeux majeurs de l'ophtalmologie moderne.

Introduction

Pendant des décennies, l'administration de médicaments s'est cantonnée à l'utilisation de collyres aqueux simples et de pommades. Ces deux formes répondaient aux besoins principaux, à savoir administrer des molécules solubles dans l'eau et des molécules insolubles sur la surface de l'œil. Pourtant, que faire quand la pathologie nécessite de nombreuses administrations par jour ; quand le principe actif est irritant ou est instable chimiquement ; quand la molécule n'arrive pas à pénétrer les différentes barrières de protection de l'œil ? Certains patients éprouvent des difficultés à s'instiller des gouttes et, avec l'âge, cela devient de plus en plus difficile conduisant à une mauvaise observance du traitement. Il est évident que de nouveaux besoins sont apparus, combinés avec des contraintes réglementaires de plus en plus exigeantes.

Les médicaments ophtalmiques doivent être stériles, mais aussi suivre un grand nombre de monographies des pharmacopées européennes et américaines, les lignes directrices internationales des ICH (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*) ainsi que des textes d'application régionale de l'European Medicines Agency (EMA) ou de la Food and Drug Administration (FDA). Par exemple, il s'agit de : spécifications très strictes sur les méthodes analytiques pour caractériser le collyre et pour le suivi de la stabilité au cours du temps ; de limites en impuretés très basses (impuretés organiques, métaux lourds, nitrosamines, solvants résiduels) ; de critères sur le choix des excipients (qualité et sécurité), etc. De surcroît, les médicaments doivent être produits selon les bonnes pratiques de fabrication, un des référentiels industriels les plus stricts.

De tels obstacles ont toujours été la source d'innovation et de progrès. C'est particulièrement vrai de l'innovation galénique qui doit s'insérer dans ce cadre pour répondre aux problèmes médicaux. La première grande innovation fut l'arrivée des hydrogels au début des années 2000, qui a permis d'augmenter significativement le temps de rémanence à la surface de l'œil et ainsi de diminuer la fréquence d'instillation (exemple du Geltim timolol plus®, gel bioadhésif à base de carbomère).

Depuis, l'engouement des galénistes pour l'ophtalmologie ne s'est pas arrêté avec de nombreuses innovations qui apportent à l'ophtalmologiste un éventail de produits avec des propriétés et fonctionnalités nouvelles. À titre d'exemple, la ciclosporine A a été formulée sous plus de 50 formes galéniques différentes, allant de la solution huileuse simple aux nanoémulsions, nanoparticules, liposomes, micelles, lentilles, inserts, microparticules, etc., pour arriver in fine à plusieurs formulations différentes commercialisées dans le monde.

Il existe donc une très grande variété de formes galéniques, chacune avec ses avantages, ses inconvénients et ses usages. Le galéniste choisira en fonction de la pathologie, de la posologie, de la durée d'action et des propriétés physicochimiques du principe actif la forme galénique la plus appropriée pour répondre au cahier des charges.

Des formulations spécifiques sont nécessaires pour permettre l'administration topique de molécules :

© 2023, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

• non solubles dans l'eau ou hydrophobes (pommades et toutes les nouvelles formes) ;
• instables chimiquement (toutes les formulations ayant la capacité d'encapsuler le principe actif) ;
• irritantes ou peu confortables ;
• possédant une faible absorption ou un faible temps de résidence à la surface de l'œil.

Dans ce chapitre, nous passerons en revue les principales formes galéniques et innovations disponibles ou en cours de développement avancé qui permettent de répondre à ces besoins. Nous survolerons plus rapidement les formes plus traditionnelles comme les solutions, les hydrogels ou les pommades, et nous détaillerons un peu plus les formes galéniques nouvelles.

Formulations standard pour traiter des pathologies du segment antérieur

Un collyre de base est constitué d'eau stérile, en général de l'eau pour préparations injectables (eau ppi), d'un agent osmotique, d'un ajusteur de pH (un tampon la plupart du temps) et d'un conservateur (dans le cas de flacon multidose) auxquels on peut ajouter, de façon optionnelle, des agents mouillants, des stabilisants, des chélateurs (par exemple EDTA) ou antioxydants, des agents viscosifiants.

Le choix des excipients est notamment contraint par la réglementation. Chaque excipient utilisé dans la composition ainsi que sa concentration doivent être justifiables et justifiés dans les dossiers technico-réglementaires. De plus, seuls sont utilisés des excipients listés dans une pharmacopée (par exemple Pharmacopée européenne, British Pharmacopoeia, US Pharmacopoeia, etc.), ou pour les États-Unis listés sur la *FDA inactive ingredient database* [1]. Cette liste est fondamentale car elle indique tous les excipients utilisés dans les spécialités approuvées aux États-Unis, classés par voie d'administration (orale, injectable, rectale, ophtalmique etc.), et surtout la concentration maximale dans le produit fini. Cela permet de savoir quel excipient choisir et à quelle concentration pour ne pas avoir de problème de sécurité d'emploi, ni de refus de la part des autorités de santé.

Un collyre doit être stérile, c'est-à-dire exempt de toute contamination microbienne et être conditionné dans un flacon qui garantisse dans le temps sa stérilité. Cette stérilité peut être assurée pour les formes liquides par différentes techniques de production : l'autoclave (stérilisation par la chaleur humide), la filtration stérilisante avec des filtres à 0,22 µm, ou bien par procédé totalement aseptique (les composants sont stérilisés chacun de leur côté et réunis en atmosphère parfaitement aseptique).

Pour les formes solides comme les inserts ophtalmiques, ou semi-solides comme les pommades, la stérilisation par rayonnements gamma ou bêta peut être envisagée.

La stérilité doit être maintenue même après ouverture du flacon. Donc, pour un flacon multidose, il faudra soit ajouter un conservateur, soit utiliser un flacon multidose sans conservateurs.

L'efficacité d'un conservateur est mesurée par un test décrit dans la monographie Pharmacopée européenne 5.1.3 [2] qui est assez exigeante puisque la concentration du conservateur doit être suffisante pour faire disparaître à 28 jours un inoculum bactérien de 10^6 micro-organismes/ml. Cela nécessite une concentration assez forte et induit les problèmes de tolérance sur le long terme [3], sans que l'on puisse passer outre ce prérequis. Pour remplacer les ammoniums quaternaires (chlorure de benzalkonium, cétrimide), on parle souvent de conservateurs moins délétères comme le polyquaternium (Travatan®, Duotrav®, Systane balance®), ou les donneurs d'oxygène comme le perborate de sodium (Xailin®) et le chlorite de sodium (Optive Fusion®), encore très peu répandus.

Il reste les flacons multidoses sans conservateurs : système ABAK®, système OSD® ou système Novelia® qui apportent un réel bénéfice en termes de sécurité pour le patient. Certains d'entre eux peuvent être utilisés jusqu'à 2 mois après ouverture.

Le pH et l'osmolarité sont assez importants pour le confort du patient, même si les larmes peuvent rapidement corriger un pH trop éloigné des valeurs physiologiques ou une osmolarité non iso-osmotique. Si le principe actif est stable chimiquement à un pH différent du pH physiologique, on tamponne très légèrement, ou alors on ajuste seulement le pH avec un acide ou une base de sorte que le collyre ne déclenche pas de gêne à l'instillation.

Selon la molécule, des agents mouillants tels des tensioactifs qui aident à solubiliser l'actif peuvent être ajoutés.

Finalement, pour augmenter le temps de résidence de la solution, des hydrogels augmentent la viscosité et, par effet bioadhésif sur la cornée, permettent d'améliorer la pénétration, d'augmenter la durée de l'effet ou de baisser la dose administrée (par exemple Timoptol® LP).

Un collyre doit être obligatoirement exempt de particules solides. Un test décrit par la Pharmacopée européenne doit être effectué en fin de production pour le prouver.

À noter deux autres approches assez classiques permettant d'améliorer l'efficacité des collyres :

• la combinaison de principes actifs dans le même collyre : c'est la combinaison de deux molécules actives qui agissent sur deux cibles pharmacologiques différentes, par exemple le Cosidime® (timolol + dorzolamide) ou le Chibro-Cadron® (néomycine + dexaméthasone). Il existe de nombreux produits sur le marché avec deux principes actifs. En revanche, on notera qu'on ne trouve pas ou peu de combinaison avec plus de deux principes actifs. Cela s'explique par la complexité du design des études cliniques nécessaires pour justifier du choix des doses et montrer leur synergie [4], et des contraintes purement techniques (plus de deux principes actifs dans le même collyre) ;
• le promédicament [5] : une modification chimique du principe actif donne de nouvelles propriétés physicochimiques et biologiques, soit une meilleure affinité pour la cornée, une meilleure stabilité chimique et une sécurité améliorée. Après administration, la promédicament va être clivé par une enzyme présente dans les larmes ou les tissus oculaires pour libérer la molécule active. Le latanoprost et le travoprost sont deux exemples de prostaglandine $F_{2\alpha}$ modifiée pour améliorer la perméabilité à travers la cornée. Ces promédicaments sont clivés par les estérases pour libérer la molécule mère. Il existe une littérature abondante sur les différentes tentatives. Il y a plusieurs difficultés liées à cette approche : en modifiant une molécule existante, une nouvelle entité chimique est créée pour laquelle toute la toxicologie doit être refaite ; le promédicament doit être stable dans le temps dans son flacon, mais se dégrader immédiatement au contact des tissus ou liquides du corps. En conséquence, si cette approche paraît séduisante, elle est techniquement difficile à mettre en œuvre.

Le tableau 11-1 fournit la liste des excipients le plus couramment utilisés dans les collyres.

Tableau 11-1 – Liste des excipients le plus couramment utilisés dans les collyres (valeurs tirées de la *FDA inactive ingredients database*).

Fonction	Nom de l'excipient	Concentration usuelle
Tampons	Tris Citrate Acétate Phosphate Borate	0,8 % 0,01 % 1 % 2,15 % 1 %
Agents osmotiques	NaCl Glycérol Mannitol Propylène glycol Chlorure de calcium Chlorure de potassium Sorbitol	0,9 % 2,25 % 3,3 % 1 % 0,02 % 0,22 % 6 %
Agents mouillants/ solubilisants/ stabilisants	Otoxynol-40 Polyéthylène glycol (300, 400, 8000) Polyoxyl 15 hydroxystéarate Polyoxyl 35 huile de ricin Polyoxyl-40 huile de ricin hydrogénée Polyoxyl 40 stéarate Polysorbate 20 Polysorbate 80 Tyloxapol Poloxamer 188	0,05 % 4 % 0,25 % 5 % 1 % 7 % 0,05 % 0,25 % 0,3 % 0,1 %
Agents viscosifiants	Carbomères Carboxyméthylcellulose Hydroxyéthylcellulose Crospovidone (polyvinylpolypyrrolidone) Dextran Gomme guar Hypromellose Méthyl cellulose Poloxamère 407 Alcool polyvinylique Povidone Gomme xanthane	0,4 % 0,5 % 1,2 % 3 % 20 % 0,2 % 0,6 % 0,5 % 0,2 % 1,4 % 2 % 0,6 %
Conservateurs	Chlorure de benzalkonium Chlorure de benzéthonium Bromure de benzododécinium Buthylparabène Méthylparabène Propylglycol Chlorure de cétylpyridinium Sodium bisulfite	0,02 % 0,02 % 0,01 % 0,02 % 0,05 % 0,02 % 0,01 % 0,1 %

FORMULATION DE MOLÉCULES HYDROPHOBES

POMMADES OPHTALMIQUES

Les pommades ophtalmiques sont utilisées depuis très longtemps pour administrer les molécules lipophiles. Elles sont étalées sur la cornée ou en application palpébrale avec le doigt. Ce sont des préparations semi-solides stériles d'aspect homogène.

On peut citer le Sterdex®, certaines pommades antibiotiques (chlorhydrate d'oxytétracycline + sulfate de polymyxine B, néomycine), la pommade de vitamine A.

Comme pour les collyres, les pommades doivent contenir un conservateur si le tube est « multidose ».

Les excipients des pommades sont spécifiques de ces formulations, principalement des corps gras auxquels peuvent être ajouter des antioxydants ou des émollients (tableau 11-2).

Cette forme galénique est moins utilisée et remplacée par d'autres formes galéniques comme les émulsions, mais elle est très utile pour sa simplicité et pour l'application palpébrale.

Tableau 11-2 – Excipients des pommades ophtalmiques.

Excipients	Concentration usuelle
Lanoline et ses dérivés	3–10 %
Huile de vaseline et ses dérivés	Jusqu'à 97 %
Paraffine liquide	Jusqu'à 59 %
Huiles de silicone	Concentration pas disponible

SUSPENSIONS

Les suspensions sont utilisées pour des principes actifs insolubles dans l'eau. Il s'agit ici de disperser sous forme de particules solides et de taille homogène la molécule active. Les excipients sont identiques aux solutions. Les suspensions sont stabilisées par des hydrogels ainsi que des tensioactifs.

En conséquence, la taille des particules en suspension doit être maîtrisée à la fabrication et surtout au cours du temps, car il arrive très souvent que la cristallisation se poursuive au sein d'une solution, en particulier si elle est suffisamment concentrée et conservée à basse température.

C'est une forme galénique encore assez utilisée, mais qui, petit à petit, devrait être remplacée par des émulsions ou des nanosuspensions, permettant une solubilisation des principes actifs lipophiles.

LE CAS DE LA CICLOSPORINE A

La formulation de la ciclosporine est emblématique de la formulation galénique pour l'ophtalmologie [6]. En effet, la ciclosporine A (CsA) est un peptide cyclique (1202,6 Da) découvert dans les années 1970. Son indication première était l'immunosuppression pour la prévention du rejet de greffe lors de transplantations d'organes avant d'être utilisée dans d'autres indications en particulier en ophtalmologie, où son utilisation a été proposée en 1981 pour lutter contre le rejet de greffe de cornée. Néanmoins, la survenue d'effets indésirables (néphrotoxicité, hypertension, anémie, etc.) par suite de l'administration orale de CsA a rendu indispensable le développement de formes galéniques adaptées à une administration oculaire (tableau 11-3).

Le premier produit ophtalmique commercialisé contenant de la CsA était Optimmune™, une pommade ophtalmique vétérinaire. À partir du début des années 2000, les premiers médicaments ophtalmiques pour la médecine humaine ont été commercialisés. Il s'agissait principalement de solutions micellaires dans lesquelles la CsA était solubilisée grâce à l'utilisation de surfactants (polysorbate 80, polyoxyl-40 stéarate) et d'éthanol. Le principal inconvénient de ces solutions de CsA est leur tolérance lors de traitements chroniques liée à la présence des surfactants. De plus, ces solutions nécessitent des administrations répétées (2 à 3 fois par jour) pour garantir une efficacité suffisante. Certaines des solutions contiennent également des polymères cellulosiques qui augmentent légèrement leur viscosité afin d'augmenter le temps de résidence cornéenne.

Récemment, une nouvelle génération de solutions de ciclosporine a été développée. Il s'agit de solutions non aqueuses ou huileuses dans lesquelles la CsA est directement solubilisée dans le véhicule non aqueux sans aide de surfactant. Il s'agit notamment du produit Ciclograft®, mis à disposition en France sous autorisation d'accès compassionnel pour la prévention du rejet de greffe de cornée chez les patients à risque de rejet en association (simultanée ou non) avec les corticoïdes, dans les

Tableau 11-3 – Liste des différents collyres de ciclosporine A (CsA) commercialisés ou proches de l'AMM.

Nom	Société	Forme galénique	Dosage CsA	Indication	Date	Pays
Optimmune®	Intervet Inc. (Merck Animal Health)	Pommade	2,0 mg/ml	Kératoconjonctivite sèche chronique et kératite superficielle chez le chien	1995	Monde
Modusik-A Ofteno®	Laborarorios Sophia	Solution	1,0 mg/ml	Kératoconjonctivite sèche avec diminution fonctionnelle des glandes lacrymales	2003	Mexique, Chili, Colombie, Pérou, Équateur
Restasis®	Allergan	Émulsion anionique	0,5 mg/ml	Syndrome d'œil sec	2003	États-Unis, Canada et 33 autres pays (hors UE)
TJ Cyporin®	Teajoon Pharma Co. Ltd	Solution	0,5 mg/ml	Inflammation oculaire associé à une kératoconjonctivite	2003	Corée du Sud
Papilock mini®	Santen Pharmaceutcial Co. Ltd	Solution	1,0 mg/ml	Kératoconjonctivite vernale	2005	Japon
Ikervis®	Santen Pharmaceutcial Co. Ltd	Émulsion cationique	1,0 mg/ml	Syndrome d'œil sec (kératite sévère chez les adultes sans amélioration après traitement par des substituts lacrymaux)	2015	EU
Verkazia®	Santen Pharmaceutcial Co. Ltd	Émulsion cationique	1,0 mg/ml	Kératoconjonctivite vernale sévère chez les enfants et adolescents	2018	EU
Cyporin®	Aristopharma Ltd	Émulsion	0,5 mg/ml	Inflammation oculaire associée à une kératoconjonctivite	ND	Asie
Cyporin®	Ibn Sina Pharmaceutical Industry Ltd.	Émulsion	0,5 mg/ml	Inflammation oculaire associée à une kératoconjonctivite	ND	Bangladesh
Cequa®	Sun Pharma Global	Solution micellaire	0,9 mg/ml	Augmenter la production de larmes chez les patients atteints de kératoconjonctivite sèche	2018	États-Unis
Ciclograft®	Laboratoires KOL	Solution huileuse	2,0 mg/ml	Rejet de greffe de cornée	2020	France (ATU nominative)
Cyclasol®	Novaliq	Solution non aqueuse	1,0 mg/ml	Syndrome d'œil sec	N/A (essai clinique de phase III en cours)	N/A
MC2-03 PAD®	MC2 Therapeutics	Dispersion de polyaphrons	0,6 mg/ml	Syndrome de Gougerot-Sjögren	N/A (essai clinique de phase III en cours	N/A

situations à risque en cas de difficulté d'accès aux alternatives disponibles ou adaptées. Cette formulation dans laquelle la CsA est solubilisée dans des triglycérides à chaînes moyennes est dérivée des préparations hospitalières qui utilisent une solution de poudre de ciclosporine (matière première pharmaceutique) dans un véhicule approprié (huile de ricin, huile d'olive, etc.) pour atteindre la concentration en CsA souhaitée. L'avantage de Ciclograft® est d'avoir un produit prêt à l'emploi et fabriqué industriellement selon les standards de l'industrie pharmaceutique (BPF). Par ailleurs, Novaliq finalise actuellement le développement de Cyclasol®, une solution sans conservateurs de CsA composée d'alcanes semi-fluorés (essai clinique de phase III en cours) de nature à améliorer la biodisponibilité oculaire, à augmenter le temps de résidence cornéenne tout en réduisant le volume administré (10 µl versus 30-50 µl pour les solutions aqueuses).

Des émulsions huile dans eau (h/e) ont également été mises à disposition des praticiens à partir de 2003, avec la commercialisation de Restasis® aux États-Unis. Dans ce cas, la ciclosporine est solubilisée dans une huile (huile de ricin, triglycérides à chaînes moyennes), puis cette phase huileuse est ensuite dispersée de manière homogène afin d'obtenir des gouttelettes d'huiles nanométriques. Depuis 2015 et 2018, deux émulsions cationiques (Ikervis® et Verkazia®) sont commercialisées en Europe pour le traitement du syndrome d'œil sec sévère et des kératoconjonctivites vernales respectivement. La différence principale avec les émulsions anioniques comme Restasis® réside dans les surfactants. Ikervis® et Verkazia® sont fondés sur la technologie d'émulsions cationiques Novasorb® qui augmentent le temps de résidence et améliorent la biodisponibilité par rapport aux émulsions anioniques. Cet effet est supposé dû aux interactions électrostatiques entre les gouttelettes d'huile avec une charge de surface positive et le mucus de l'épithélium cornéen chargé négativement. L'avantage principal des émulsions est leur faculté de s'étaler instantanément sur la cornée. De plus, il est également possible que les émulsions participent à la restauration de la couche lipidique du film lacrymal et ainsi limitent l'évaporation du film lacrymal. Cette restauration

du film lipidique pourrait également permettre une délivrance prolongée de CsA, ce dernier servant de réservoir de CsA.

En 2018, Cequa®, une solution micellaire de CsA, a obtenu une AMM aux États-Unis pour augmenter la production de larmes chez les patients souffrant d'une maladie de l'œil sec. Ces micelles sont fondées sur un réarrangement de tensioactifs huile de ricin pegylé (Cremophor RH40®), Octoxynol-40® et un agent stabilisant la polyvinylpyrrolidone (povidone). Plusieurs essais cliniques ont prouvé l'efficacité par rapport au véhicule et permis sa commercialisation.

Parallèlement à ces émulsions de CsA, MC2 Therapeutics développe une formulation ophtalmique de CsA fondée sur une dispersion de polyaphrons. À la différence des émulsions, la phase huileuse dispersée représente jusqu'à 90 à 95 % de la composition, avec une quantité de surfactant typiquement inférieure à 0,5 % ce qui limite les effets indésirables associés aux surfactants. Le produit MC2-03 PAD™ correspond à une dispersion de polyaphrons dans un véhicule aqueux.

■ SYSTÈMES NANOPARTICULAIRES

Les suspensions de nanoparticules sont décrites et étudiées depuis plus 30 ans [7]. Le principe est d'inclure un principe actif dans des particules solides composées de différents matériaux de taille nanométrique (50 à 200 nanomètres en général). Du fait de leur petite taille, les nanoparticules ont des propriétés physicochimiques et biologiques particulières, par exemple une meilleure stabilité chimique, une pénétration augmentée dans les tissus et les cellules, une tolérance locale améliorée, etc.

De plus, leur surface peut être fonctionnalisée avec de nombreux types d'excipient, leur procurant de nouvelles propriétés : meilleur passage à travers la cornée, adhésion ou non au mucus, temps de rémanence augmenté, ciblage de cellules, etc. Le formulateur peut ainsi faire varier un grand nombre de paramètres pour modifier le comportement de ces particules. Il est aussi possible de rajouter d'autres excipients dans le solvant de suspension, tels que des hydrogels, afin d'augmenter encore le temps de rémanence. Tout cela donne une forme galénique à très fort potentiel et extrêmement versatile (fig. 11-1).

Malgré de nombreuses et solides preuves de concept positives chez l'animal, seul un collyre nanoparticulaire a pu atteindre la mise sur le marché aux États-Unis, l'Eysuvis®. Il s'agit d'une technologie proposée par Justin Hanes (Wilmer Eye Institute, hôpital Johns Hopkins à Baltimore) [8]. Ces nanoparticules particulières ont la propriété de traverser la couche mucinique de la surface de l'œil sans rester bloquées pour atteindre la cornée et ainsi délivrer le principe actif. Dans une étude pharmacocinétique chez le lapin (dose unique), les concentrations cornéennes en lotéprednol étabonate étaient 3,6 fois supérieures avec les nanoparticules d'Eysuvis® chargées à 0,4 % en comparaison au Lotémax® dont la concentration est de 0,5 % [9]. L'Eysuvis® a prouvé son efficacité dans une étude sur 2900 patients souffrant d'une maladie de de l'œil sec versus placebo, justifiant l'octroi d'une AMM par la FDA en octobre 2020 aux États-Unis.

L'absence d'autre médicament mettant en œuvre la technologie des nanoparticules s'explique principalement par la complexité de fabrication à grande échelle de cette forme galénique, impliquant parfois l'utilisation de solvants organiques pour solubiliser les polymères, mais aussi une reproductibilité difficile d'un lot à l'autre.

■ LIPOSOMES

Les liposomes sont des vésicules simples constituées d'une bicouche externe de lipides entourant un noyau central aqueux. Grâce à cette structure unique, ils peuvent piéger les médicaments hydrophiles ou hydrophobes. Outre cet avantage particulier, les liposomes sont également biocompatibles, biodégradables et non toxiques. Ils sont suffisamment flexibles pour permettre leur synthèse en différentes tailles et peuvent être formulés sous forme de gouttes ophtalmiques, de gels et de pommades pour une administration topique. Cependant, les liposomes classiques présentent l'inconvénient d'être instables, de s'agréger et d'être sensibles à la phagocytose. De nouveaux types de liposomes ont été développés avec une surface modifiée (fig. 11-2), des tailles variables permettant d'améliorer la pénétration dans les cellules, le temps de rémanence ainsi que le ciblage de la cornée [10]. De nombreux travaux ont évalué l'administration topique de liposomes chargés en aciclovir, ganciclovir, gentamicine, ciprofloxacine, amphotéricine B, fluconazole, diclofénac, ciclosporine, latanoprost, etc.

Néanmoins, il n'existe pas à ce jour de spécialité commercialisée sous forme liposomale. On peut citer l'utilisation en collyre, de longue date, de l'Ambisome®, liposomes d'amphotéricine B pour perfusion, utilisé par voie topique hors AMM pour le traitement des infections fongiques de la cornée [11]. Il existe aussi le spray oculaire Vyséo®, dispositif médical, utilisant des liposomes pour soulager les yeux secs ou irrités, mais sans principe actif. Il se vaporise sur les paupières fermées. Il permet de soulager les yeux grâce aux liposomes qui atteignent le film lacrymal par le bord des paupières à chaque clignement des yeux.

Il est surprenant de voir qu'aucun médicament à AMM fondé sur les liposomes n'ait été autorisé. Il n'y a pourtant pas beaucoup d'inconvénients avec cette technologie. Y a-t-il des problèmes de production, de stérilité, de toxicité, de stabilité ?

■ CYCLODEXTRINES

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides formant une « molécule cage » qui ont la propriété d'encapsuler les molécules peu hydrosolubles grâce à une cavité hydrophobe. Cette propriété permet de solubiliser un grand nombre de molécules dans l'eau ; cela permet aussi de masquer le caractère irritant d'une molécule.

Une littérature très abondante a décrit les nombreux essais de formulation et d'efficacité de ces complexes cyclodextrine-principe actif. Les complexes augmentent la solubilité du médicament dans le liquide lacrymal et améliorent la biodisponibilité



Fig. 11-1 ***Nanoparticules polymériques.***
De très nombreux facteurs peuvent modifier leur comportement physique et biologique.

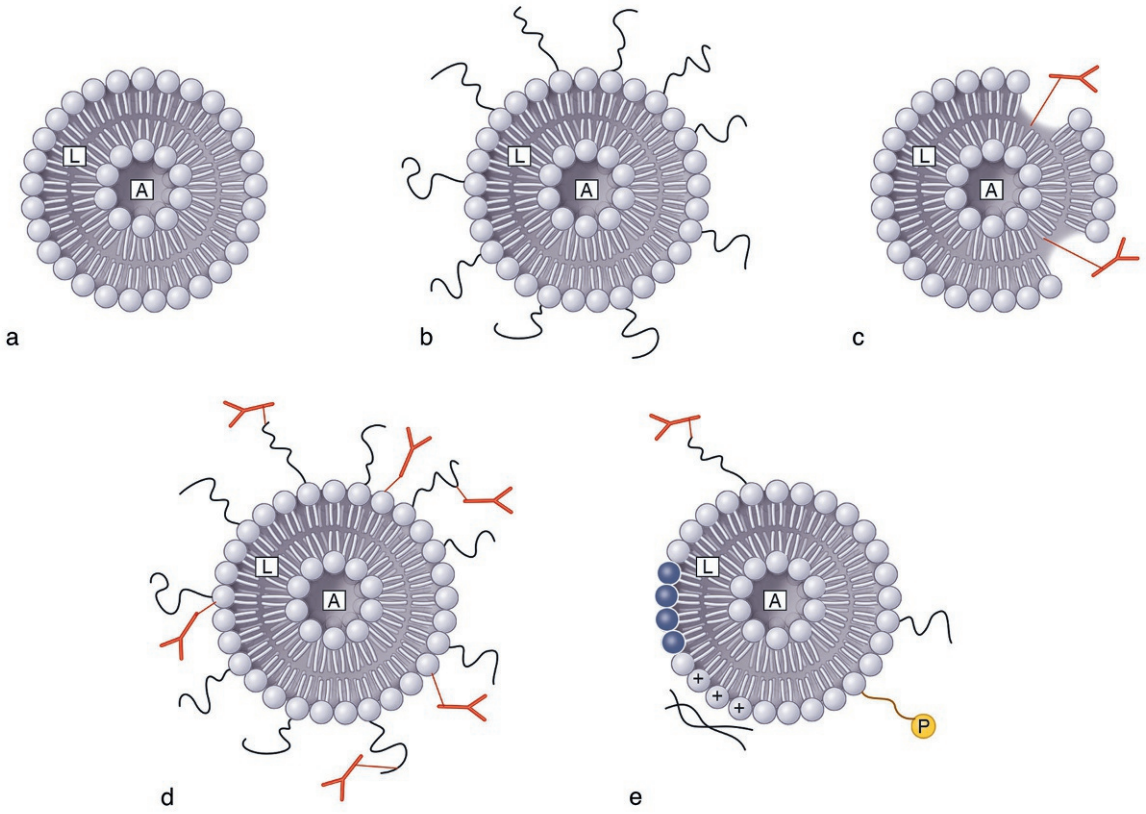


Fig. 11-2 ***Représentation schématique des liposomes conventionnels et de nouvelle génération.***
a. Liposomes conventionnels avec une enveloppe lipidique bicouche externe et un noyau aqueux interne. **b.** Liposomes furtifs protégés par des chaînes polymères fixées sur la surface externe. **c.** Immunoliposomes équipés d'anticorps pour l'administration ciblée de médicaments. **d.** Immunoliposomes furtifs portant des anticorps soit à la surface des liposomes, soit fixés à l'extrémité des chaînes polymères. **e.** Représentation de liposomes multifonctionnels avec un polymère protecteur pour conférer des propriétés furtives; des anticorps pour l'administration ciblée de médicaments; des lipides sensibles au pH pour améliorer l'administration intracellulaire de médicaments (–); l'incorporation de lipides cationiques pour l'administration de gènes (+); la fixation de peptides pénétrant dans les cellules pour améliorer la pénétration des cellules (P). A : médicament soluble dans l'eau; L : médicament soluble dans les lipides.
Source : Cyrille Martinet.

dans les tissus oculaires. Les complexes [principe actif-cyclodextrine] pénètrent également dans la couche muqueuse et assurent une libération prolongée du médicament. Par conséquent, la perméation et la biodisponibilité du médicament dans les tissus oculaires sont accrues.

Un certain nombre de spécialités utilisant des cyclodextrines sont déjà sur le marché, telles que le Voltaren Ophtha CD® (en Suisse), qui contient de l'hydroxypropyl gamma-cyclodextrine. En France, l'Indocollyre®, l'Indotiotic®, le Levofree® et l'Allergiflash®, contenant tous les quatre de l'hydroxypropyl bêta-cyclodextrine, sont disponibles. Ces spécialités sont utilisées en routine sans effets indésirables liés à cet excipients.

Thorstein Loftsson, professeur de pharmacie galénique à l'Université d'Islande, a créé la société Oculis, fondée en Suisse, pour développer des collyres à base de cyclodextrines. Le premier candidat médicament y est un complexe cyclodextrine-dexaméthasone qui permet de traverser le segment antérieur pour traiter l'œdème maculaire diabétique [12]. Des résultats de phase II (133 patients) ont montré une efficacité et une sécurité dans cette indication. Le deuxième médicament à l'étude résulte de l'encapsulation d'un fragment d'anticorps monoclonal indiqué pour l'uvéite et l'œil sec (de phase II).

À l'hôpital, les ophtalmologistes utilisent pour le traitement des infections fongiques de la surface de l'œil des préparations hospitalières de voriconazole à 10 mg/ml (1 %). Ces préparations sont réalisées par dilution du VFend® injectable (voriconazole 200 mg à reconstituer) et présentées en collyres. Le voriconazole étant insoluble dans l'eau, une bêta-cyclodextrine est présente dans la spécialité.

Si les cyclodextrines ne sont que peu utilisées, c'est en raison de leur coût élevé pour un collyre standard. En revanche, pour un produit à plus forte valeur ajoutée comme pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique, un surcoût pourrait être acceptable.

Formes ophtalmiques pour la libération prolongée de molécules dans le segment antérieur

Afin de prolonger la durée d'action des formes topiques, des formes solides ont été imaginées pour créer un effet retard : lentilles de contact chargées en principe actif, inserts ophtalmiques, minidisques adhésifs à la surface de l'œil, implants intracamérulaires pour les pathologies du segment antérieur. Nous nous

focaliserons sur les inserts et implants intracamérulaires, puisque seules ces deux formes galéniques ont pu parvenir au stade de la mise sur le marché.

INSERTS

Une forme galénique particulièrement prometteuse mais oubliée en raison de quelques échecs est l'insert ophtalmique.

Il s'agit ici d'une forme solide qui est placée dans le cul-de-sac conjonctival (fig. 11-3) pouvant libérer pendant plusieurs heures ou jours un ou plusieurs principes actifs. Ce solide peut être obtenu de différentes façons : par compression comme un comprimé conventionnel, par extrusion, par moulage etc. Une longue histoire entoure ces inserts avec la mise sur le marché en 1974 de l'Ocusert®, un insert de silicone chargé en pilocarpine. Cet insert a été retiré du marché car de nouvelles molécules ont remplacé la pilocarpine et l'insert était difficile à appliquer. Plus tard, en 1980, le Lacrisert® a été autorisé pour soulager l'œil sec. Il s'agit ici d'un insert d'hydroxypropyl cellulose, un dérivé hydrophile de cellulose, fabriqué par extrusion. Il a été retiré du marché en 2010 en raison d'un coût trop élevé et de problèmes de tolérance locale.

Mis sur le marché en 2000, le Mydriasert® est le dernier insert ophtalmique vendu en Europe. Ce comprimé, contenant une combinaison de tropicamide et de phényléphrine pour la mydriase préopératoire, est un produit très utilisé et très apprécié en dépit de deux limitations : l'insert n'est pas soluble, il doit être retiré ; et une insertion à la pince est parfois difficile. Néanmoins, ce médicament montre que cette approche galénique peut être acceptable et apporter à l'ophtalmologiste ainsi qu'au patient un réel bénéfice. Malgré des premiers échecs ou succès relatifs, le potentiel de cette forme galénique est considérable : administration unique pour plusieurs heures ou jours, résolution des problèmes liés à la solubilité du principe actif dans l'eau ou au problème de stabilité chimique et amélioration de l'observance.

IMPLANTS INTRACAMÉRULAIRES – EXEMPLE DU DURYSTA®

Les maladies du segment antérieur peuvent être traitées par des formes injectables localement pour la libération prolongée dans le segment antérieur. Cette approche est particulièrement intéressante dans le cas de maladies de longue durée où l'observance diminue avec le temps, comme pour le glaucome. C'est dans ce cadre que le Durysta®, un implant intracamérulaire de bimatoprost développé par Allergan, a reçu son AMM pour le traitement du glaucome à angle ouvert et l'hypertension oculaire en mars 2020 aux États-Unis [13]. Il s'agit d'un cylindre constitué d'un mélange de PLGA – *poly (D,L-lactide-co-glycolide)* – et de PLA – *poly (D,L-lactide)* et polyéthylène glycol 3350 contenant 10 µg de bimatoprost. L'implant a été conçu pour générer une libération prolongée, stable et non pulsatile. Lors des essais cliniques, une baisse de la pression intraoculaire a pu être observée pendant 15 semaines ; peu d'effets secondaires ont été relevés, faisant de cette approche une bonne alternative pour les patients ayant des problèmes d'administration. Pour le moment, seule une injection est autorisée, mais des études complémentaires sont en cours pour évaluer les effets à long terme d'une répétition d'injections.

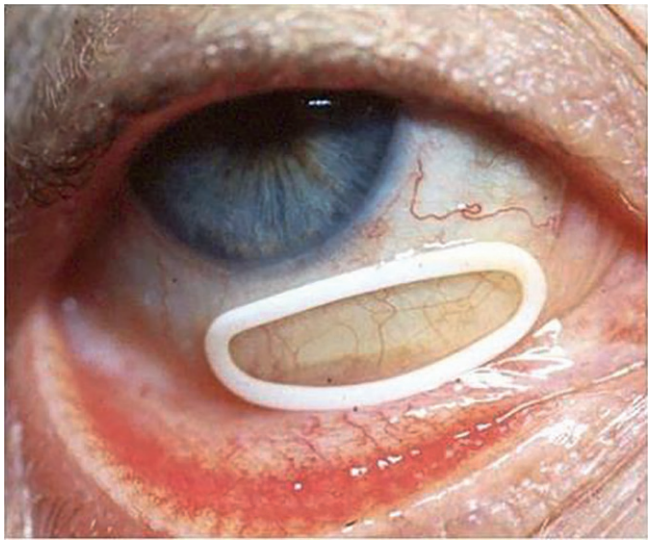


Fig. 11-3 ***Insert ophtalmique placé dans le cul-de-sac conjonctival, ici l'Ocusert®, anneau de silicone chargé en pilocarpine.***

Autres innovations galéniques

Il existe d'autres innovations galéniques ou technologiques plus anecdotiques, mais qui apportent à l'ophtalmologiste de nouvelles possibilités.

IONTOPHORÈSE POUR LE TRAITEMENT DU KÉRATOCÔNE

Iontofor-CXL® permet l'administration de la solution de riboflavine à 0,1 % (Ricrolin®) pour le traitement du kératocône. Il s'agit ici d'un dispositif d'iontophorèse qui consiste à appliquer une électrode sur la cornée qui crée un champ électrique de faible intensité pour faire pénétrer la riboflavine dans la cornée. Dans un second temps, la cornée est irradiée aux UV-A. La riboflavine, sous l'effet de cette lumière, génère une réticulation du collagène de la cornée. Cette procédure permet de rigidifier et de renforcer la cornée afin de ralentir ou d'arrêter la progression du kératocône. L'intérêt de ce dispositif est de permettre la pénétration stromale de la riboflavine sans recours au retrait de l'épithélium, réduisant ainsi les douleurs induites par cette procédure.

FORMULE AUTOCONSERVÉE

Une autre innovation galénique originale est le concept de la solution autoconservée. L'effet délétère pour l'œil des conservateurs antimicrobiens n'est plus à démontrer pour les traitements de longue durée (voir chapitre 6.3). Les monodoses ou flacons sans conservateurs ayant un coût non négligeable, une formule a été créée sans ammoniums quaternaires, mais avec un mélange d'excipients relativement neutres, qui, tous ensemble, jouent le rôle d'un conservateur (chlorure de zinc, acide borique, propylène glycol, sorbitol). Ce mélange est suffisant pour répondre à la monographie de la Pharmacopée américaine sur l'efficacité des conservateurs et est commercialisé depuis de nombreuses années sous la marque Travatan Z®.

Conclusion et perspectives

Ce bref survol des technologies disponibles montre à quel point la galénique est importante et nécessaire pour traiter le plus grand nombre de patients dans les meilleures conditions.

Néanmoins, ce chapitre met en évidence les besoins encore nombreux en ophtalmologie et le travail de développement des académiques et laboratoires pharmaceutiques nécessaire pour encore améliorer l'existant et inventer de nouveaux systèmes de délivrance. L'exemple de la ciclosporine A avec ses dizaines de tentatives de formulation en est l'illustration.

Le besoin majeur reste les formes retard, permettant de diminuer la fréquence d'instillation des collyres. À ce jour, les formes solides sont les plus prometteuses, comme les inserts et apparentés (minidisque bioadhésifs, lentilles) ou les implants. Pour ces produits, une matrice sert de réservoir en principe actif et permet facilement de contrôler la libération. Nous n'avons pu citer que deux produits à ce jour, le Mydriasert® et le Durysta®, laissant entrevoir une large place pour de nouveaux produits.

Des collyres fondés sur les nanotechnologies (nanoparticules, micelles, liposomes) pourraient aussi apporter leur contribution comme l'Eysuvis®, ou l'Ambisome®. Seulement, la fréquence d'administration reste quotidienne. Idéalement, au lieu d'une administration par jour, il faudrait une instillation hebdomadaire. Un schéma plus compliqué, comme un jour sur deux, entraînerait trop d'oublis et une mauvaise observance. Ces approches sont encore loin de répondre à ce cahier des charges.

Par ailleurs, la réduction du volume des gouttes ophtalmiques est un facteur rarement considéré lors du développement, alors que le bénéfice apporté par l'administration de gouttes de faible volume peut être particulièrement significatif. Il est généralement admis que le volume de liquide accommodable par la surface de l'œil est d'environ 30 µl, incluant 7 à 10 µl de larmes. Durant le clignement, ce volume précornéen diminue à environ 10 µl, et tout volume en excès est éliminé par drainage nasolacrymal. De plus, la vitesse de drainage nasolacrymal est proportionnelle au volume des gouttes administrées. Une réduction du volume des gouttes permettrait ainsi de limiter l'élimination précornéenne et de maximiser l'absorption cornéenne. Cela a été largement démontré dans la littérature. De plus, l'administration d'un faible volume améliore également le confort pour le patient en limitant le clignement réflexe et le flou visuel résultant de l'augmentation du volume lacrymal et du larmoiement. C'est un axe de recherche à creuser en galénique et pour le développement de dispositifs d'instillation.

Il existe aussi un besoin de formulations innovantes pour l'administration des produits biotechnologiques, telles que les protéines, l'ADN/ARN, les peptides, etc. Dans l'avenir, un nombre croissant de médicaments seront fondés sur ces molécules et nécessiteront des formes galéniques particulières. Avec des principes actifs aussi coûteux, il est difficilement concevable que plus de 80 % de la dose administrée soit éliminée par le tractus nasolacrymal. Il devient donc urgent d'imaginer des formes galéniques optimisées afin d'administrer de très petits volumes concentrés en protéines et d'améliorer le temps de rémanence à la surface de l'œil. Les formes nanoparticulaires pourraient avoir un rôle à jouer ici.

Il reste encore de nombreux « chantiers » pour les galénistes spécialisés en ophtalmologie et plus spécifiquement pour le segment antérieur pour réussir à améliorer les produits existants et à inventer de nouveaux procédés permettant d'administrer les médicaments avec de belles perspectives d'innovation.

Bibliographie

Les références peuvent être consultées en ligne à l'adresse suivante, http://www.em-consulte.com/e-complement/477020.

Bibliographie

[1] Inactive ingredient search for approved drug products, https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm.
[2] Pharmacopée européenne, 10e édition. https://www.edqm.eu/fr/european-pharmacopoeia-ph-eur-10th-edition-.
[3] Baudouin C, Labbé A, Liang H, et al. Preservatives in eyedrops : the good, the bad and the ugly. Prog Retin Eye Res 2010;29(4):312–34.
[4] Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products. 23 mars 2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-fixed-combination-medicinal-products-revision-2_en.pdf.
[5] Barot M, Bagui M, Gokulgandhi MR, Mitra AK. Prodrug strategies in ocular drug delivery. Med Chem Shariqah United Arab Emir 2012;8(4):753–68.
[6] Lallemand F, Schmitt M, Bourges JL, et al. Cyclosporine A delivery to the eye : a comprehensive review of academic and industrial efforts. Eur J Pharm Biopharm 2017;117:14–28.
[7] Janagam DR, Wu L, Lowe TL. Nanoparticles for drug delivery to the anterior segment of the eye. Adv Drug Deliv Rev 2017;122:31–64.
[8] Lai SK, O'Hanlon DE, Harrold S, et al. Rapid transport of large polymeric nanoparticles in fresh undiluted human mucus. Proc Natl Acad Sci 2007;104(5):1482–7.
[9] Schopf L, Enlow E, Popov A, Bourassa J, Chen H. Ocular pharmacokinetics of a novel loteprednol etabonate 0.4 % ophthalmic formulation. Ophthalmol Ther 2014;3(1-2):63–72.
[10] Agarwal R, Iezhitsa I, Agarwal P, et al. Liposomes in topical ophthalmic drug delivery : an update. Drug Deliv 2016;23(4):1075–91.
[11] Touvron G, Denis D, Doat M, et al. Efficacité de l'amphotéricine B liposomale dans le traitement d'une kératite à Fusarium solani résistante. J Fr Ophtalmol 2009;32(10):721–6.
[12] Stefansson E, Loftsson T, Larsen M, et al. DX-211 study group. Topical treatment of diabetic macular edema using dexamethasone ophthalmic suspension : A randomized, double-masked, vehicle-controlled study. Acta Ophthalmol 2022. Jul 18. [Online ahead of print].
[13] Shirley M. Bimatoprost implant : first approval. Drugs Aging 2020;37(6):457–62.

CHAPITRE 12

Formulations destinées au segment postérieur

F. SAUVAGE, A. BOCHOT

L'essentiel

- ➤ Les maladies de la rétine sont les causes les plus fréquentes de baisse visuelle dans les pays industrialisés et le développement de thérapies administrées localement dans la cavité vitréenne a révolutionné la prise en charge d'une partie de ces maladies, incurables jusqu'alors.
- ➤ Optimiser les injections intravitréennes en ciblant davantage les cellules atteintes, en réduisant les doses administrées et en prolongeant la durée d'activité des médicaments est le défi à relever.
- ➤ Cibler les tissus du segment postérieur par d'autres voies moins invasives ou plus ciblées, avec des systèmes à libération prolongée ou de produits de thérapie génique, est en cours d'exploration.
- ➤ Le ciblage des médicaments dans le segment postérieur reste un enjeu majeur de l'ophtalmologie.

Introduction

L'injection intravitréenne (IVT) est devenue un mode d'administration courant dans la prise en charge de nombreuses pathologies rétiniennes et plus particulièrement maculaires ou infectieuses. Contrairement aux voies péri-oculaires, la voie intravitréenne permet d'administrer, d'un geste rapide, des substances actives (SA) directement dans le segment postérieur de l'œil tout en réduisant de façon importante les effets secondaires systémiques et les pertes liées au franchissement de barrières (épisclère, sclère, choroïde et membrane de Bruch) pour atteindre la rétine [1].

En France, les médicaments injectés dans le vitré disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou d'une prescription compassionnelle sont peu nombreux. Ce sont très majoritairement des anti-VEGF (protéines en solution) indiqués dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative, de la rétinopathie diabétique ou des occlusions vasculaires rétiniennes : ranibizumab (Lucentis®), aflibercept (Eylea®), bévacizumab sous prescription compassionnelle (Avastin®), brolucizumab (Beovu®) et faricimab, actuellement en phase III. L'ocriplasmine (Jetrea®) est, quant à elle, indiquée chez l'adulte pour le traitement de la traction vitréomaculaire. Des médicaments hors AMM comme les antibiotiques, les antifongiques, les antiviraux, mais aussi les immunosuppresseurs sont plus rarement utilisés. Toutes les spécialités injectables ne sont pas adaptées aux IVT. C'est la raison pour laquelle les excipients présents dans la formulation doivent être évalués avec attention. Par exemple, les médicaments injectés en intraoculaire ne doivent pas contenir de conservateurs antimicrobiens [2]. Au début des années 2000, le Kenacort® retard, initialement développé pour des indications en rhumatologie et dermatologie, a été largement employé hors AMM en IVT. Des toxicités rétiniennes liées à la présence d'alcool benzylique dans la formulation ont été rapportées chez l'animal et en clinique [3, 4]. Aux États-Unis, deux formulations sans conservateur contenant de l'acétonide de triamcinolone (Trivaris® et Triesence®) disposent d'une AMM pour une utilisation intraoculaire. Ces formulations sont des suspensions. Une fois injectées, les particules d'acétonide de triamcinolone ont tendance à sédimenter dans le vitré. Leur dissolution progressive assure une libération plus longue et donc une demi-vie dans le vitré plus élevée qu'après l'injection de molécules déjà en solution. La surface des particules et la forme cristalline de la SA jouent un rôle majeur sur la cinétique de dissolution et donc sur la durée d'action.

Après leur injection, les SA sont rapidement éliminées de l'œil. Cela nécessite de répéter les administrations et se traduit, pour le patient, par des visites répétées chez l'ophtalmologiste et un certain inconfort. Même s'ils sont rares, des risques graves de type endophtalmie, décollement de la rétine, uvéites antérieure et postérieure, hypertonie oculaire, hémorragie intraoculaire et hypotonie existent après une IVT [5, 6].

© 2023, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Différentes approches galéniques ont été ou sont actuellement développées pour améliorer la prise en charge des patients et rendre les traitements plus efficaces. Elles visent à libérer les SA dans le segment postérieur de façon prolongée et/ou à cibler des tissus/cellules spécifiques.

Les défis à relever pour développer des systèmes répondant à ces objectifs sont nombreux et complexes :

- limiter le nombre des administrations ;
- être facilement administrable et peu invasif ;
- avoir des dimensions adaptées aux contraintes du site d'administration ou d'implantation ;
- ne pas occasionner de gêne visuelle ;
- présenter d'excellentes tolérance et sécurité ;
- libérer la SA à des concentrations thérapeutiques sur une longue période ;
- augmenter l'index thérapeutique en ciblant les tissus/cellules à traiter ;
- pouvoir arrêter le traitement en cas d'intolérance, d'effets indésirables ou de toxicité ;
- être applicable à des molécules thérapeutiques variées (chimiques et biologiques) ;
- être facilement industrialisable ;
- être stérilisable sans dégrader la SA, ni modifier les fonctionnalités du système.

Dans ce chapitre, différents systèmes implantés ou administrés dans le vitré (implants biodégradables ou non, microsphères, production in situ de protéines thérapeutiques et nanomédicaments) seront présentés ainsi que leurs avantages et limites.

Approches visant à prolonger la libération des substances actives

IMPLANTS

Les implants sont des préparations solides stériles, de taille et de forme appropriées au site d'implantation [2]. Fixés à la sclère ou injectés dans le vitré à l'aide d'un applicateur, ils assurent la libération de la ou des substance(s) active(s) sur une durée de 6 à 36 mois en fonction du ou des polymère(s) – biodégradable(s) ou non – les constituants (tableau 12-1). Une fois libérée, la diffusion de la molécule dans le vitré et sa distribution dans les tissus sont similaires à celle d'une molécule injectée en solution.

La mise sur le marché du premier implant intraoculaire médicamenteux date des années 1990. Il s'agit du Vitrasert®, un implant non biodégradable renfermant du ganciclovir pour le traitement des rétinites à cytomégalovirus [7]. Retiré du marché en 2002, il a fallu attendre 2010 pour voir la commercialisation en France d'un implant biodégradable, Ozurdex®, puis plus récemment d'un implant non biodégradable, Iluvien®. Aux États-Unis, deux autres implants possèdent une AMM : Retisert® et Yutiq®. Tous contiennent des glucocorticoïdes (dexaméthasone ou acétonide de fluocinolone) destinés au traitement des uvéites ou des œdèmes maculaires (voir tableau 12-1) [8, 9].

Tableau 12-1 – Exemples d'implants biodégradables et non biodégradables commercialisés ou en essais cliniques [8–11].

Implant	Description	Durée d'action
Ozurdex® Système matriciel biodégradable AMM en France	Avec applicateur (22 G) pour IVT 700 µg de dexaméthasone Bâtonnet d'acide poly-lactique-coglycolique (PGLA) (Ø = 0,46 mm, 6 mm)	Jusqu'à 6 mois [Dexaméthasone] $_{\text{max vitréenne}}$ 2 mois après injection chez le singe Passage plasmatique < 0,05 ng/ml
Iluvien® Système réservoir non biodégradable AMM en France	Avec applicateur et aiguille 25 G pour IVT 190 µg d'acétonide de fluocinolone Tube en polyimide (≈ 3,5 mm × 0,37 mm) rempli d'une matrice d'alcool polyvinylique fermée à une extrémité par du silicone adhésif Présence d'une membrane d'alcool polyvinylique à l'autre extrémité pour la diffusion	3 ans Libération de 0,2 µg/jour Passage plasmatique < 100 pg/ml
Retisert® Système réservoir non biodégradable Pas d'AMM en France	Implantation chirurgicale et suture dans la sclère 590 µg d'acétonide de fluocinolone Comprimé (3 mm × 2 mm × 5 mm Ø = 1,5 mm) à base de cellulose microcristalline et de stéarate de magnésium Membrane de diffusion en alcool polyvinylique	2,5 ans Libération de 0,6 µg/jour le 1er mois puis 0,3-0,4 µg/jour
Yutiq® Système réservoir non biodégradable Pas d'AMM en France	Avec applicateur pour IVT 180 µg d'acétonide de fluocinolone Tube de polyimide 3,5 mm × 0,37 mm rempli d'alcool polyvinylique contenant la substance active Membrane d'alcool polyvinylique pour la diffusion Silicone	3 ans Libération de 0,25 µg/jour
Port delivery system® Système réservoir non biodégradable Essai clinique de phase 3	Implantation chirurgicale et suture dans la sclère Dispositif rechargeable en polysulfone de la taille d'un grain de riz rempli avec 0,1 ml d'une solution de ranibizumab à 100 mg/ml Diffusion au travers d'une membrane semi-perméable en titane	4 à 6 mois
Technologie d'encapsulation cellulaire Système réservoir non biodégradable Début des essais cliniques de phase 3	Implantation chirurgicale et suture dans la sclère Production de protéines thérapeutiques comme le facteur neurotrophique ciliaire par des cellules génétiquement modifiées en suspension dans un compartiment recouvert d'une membrane Entrée des nutriments par une membrane semi-perméable qui laisse passer les protéines sécrétées par les cellules	2 ans

IVT : injection intravitréenne.

Il existe deux types d'implants : les réservoirs et les matrices (voir tableau 12-1). Les implants de type réservoir possèdent à leur surface une membrane semi-perméable qui contrôle la libération de la SA. Une fois l'implant injecté ou implanté, l'eau de l'humeur vitrée pénètre au travers de la membrane, puis au cœur (réservoir) du dispositif (comprimé ou matrice de polymère), dissout la molécule active qui traverse alors la membrane pour ensuite diffuser dans l'humeur vitrée. Tant que la concentration de la SA dans le réservoir est en équilibre constant avec la surface externe de la membrane, la cinétique de diffusion est constante et dite d'ordre zéro. Les caractéristiques de la membrane (surface, épaisseur et propriétés physicochimiques) contrôlent en grande partie la diffusion de la SA. Les cinétiques de libération sont bien contrôlées et peuvent atteindre plusieurs années. L'inconvénient majeur de ces implants est qu'ils sont fabriqués avec des polymères non biodégradables et doivent donc être explantés (Retisert®) ou laissés dans le vitré (Iluvien®, Yutiq®) lorsque le réservoir s'est vidé [9, 12–14].

Injectés à l'aide d'un applicateur muni d'une aiguille, les implants de type matriciel (Ozurdex®, mais aussi le *Brimonidine Drug Delivery System*® actuellement en phase 2), sont fabriqués avec des polymères biodégradables (voir tableau 12-1). Ils présentent donc l'avantage de ne pas requérir de retrait à la fin de la libération, améliorant ainsi le confort des patients. Dans ces systèmes, la SA est dissoute ou dispersée de façon homogène dans un polymère ou copolymère constituant la matrice (fig. 12-1). Celle-ci peut avoir des formes différentes. Une fois dissoute, la SA diffuse au sein de la matrice avant d'être libérée. La cinétique de libération n'est pas d'ordre zéro et dépend de la concentration en SA dans le système, de son affinité pour le polymère ou copolymère et des caractéristiques physicochimiques de ces derniers [9, 14, 15]. La libération est caractéristique d'un mécanisme de dissolution-diffusion pour lequel la vitesse de libération diminue avec le temps. Plus la concentration initiale de la SA est élevée dans la matrice, plus sa libération est importante. La libération dépend également de la surface et de l'épaisseur de l'implant. Une libération immédiate, appelée par les Anglo-Saxons «*burst release*», est très souvent observée juste après l'administration. Cela se traduit par un relargage rapide de la SA localisée à la surface de la matrice qui est suivi d'une phase où la libération est prolongée et bien contrôlée. Enfin, la dégradation du polymère/copolymère participe également à la libération de la SA. Plus celle-ci est rapide, plus elle contribue à la libération de la molécule [9, 12, 14, 15].

Les polymères biodégradables et biocompatibles les plus étudiés en ophtalmologie sont les copolymères de l'acide lactique-co-glycolique (PLGA), les acides polylactiques, les polyanhydrides et les polyorthoesters [1, 9, 13]. Les cinétiques de libération sont, au maximum, de quelques mois et moins bien maîtrisées que celles obtenues avec des implants non biodégradables (voir tableau 12-1).

Le développement d'un implant est complexe, long et coûteux. En ophtalmologie, les dimensions des implants ne sont que de quelques millimètres pour ne pas gêner la vision. Cela limite fortement la concentration de charge, notamment des macromolécules, et influe donc sur leur cinétique et leur durée de libération. Par ailleurs, les méthodes de fabrication et de stérilisation des implants peuvent être délétères pour les molécules d'origine biologique particulièrement fragiles, ce qui explique, en partie, pourquoi seuls des implants intraoculaires contenant des molécules non

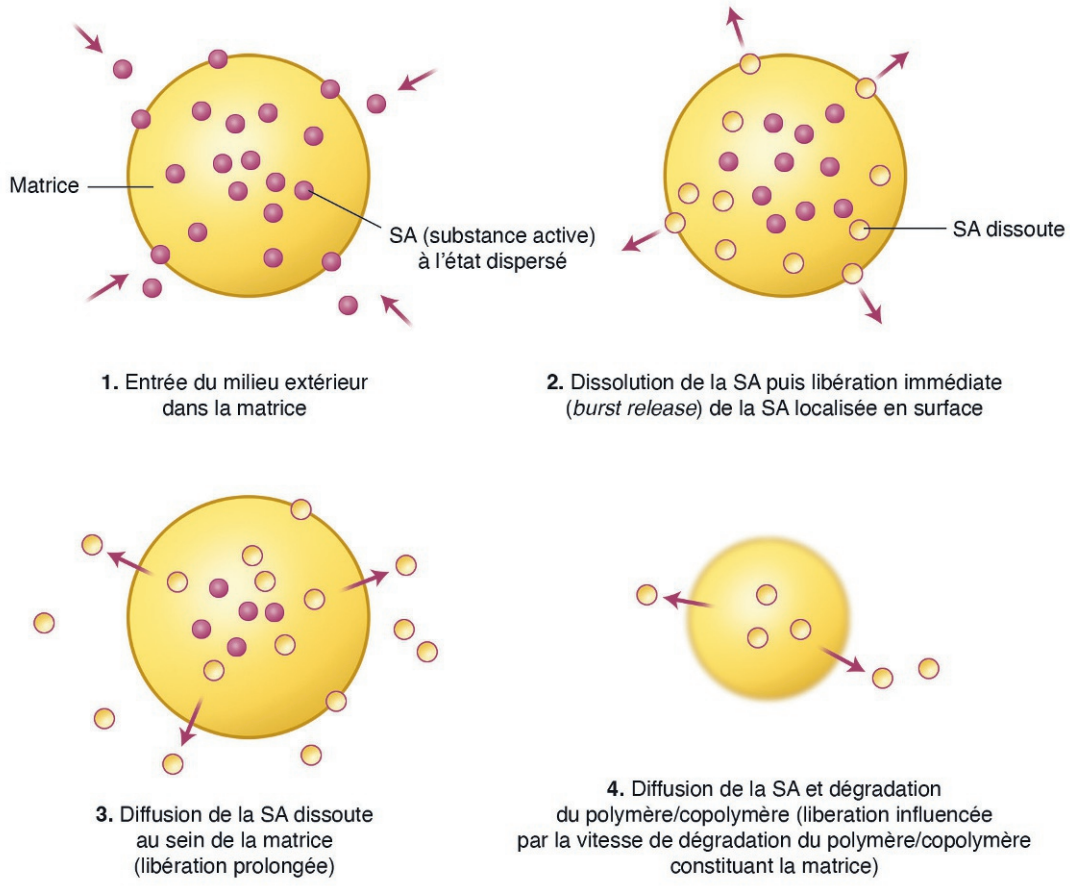


Fig. 12-1 ***Libération d'une substance active à partir d'une matrice biodégradable.***
Source : Cyrille Martinet.

biologiques sont actuellement commercialisées en ophtalmologie. Concernant le choix du polymère, des aspects toxicologiques, physicochimiques et réglementaires doivent être pris en compte [1, 9, 16, 17]. Les matériaux constituant les implants doivent être biocompatibles, ne pas contenir d'impuretés (solvants), ni de résidus (monomères) provenant de leur fabrication, car la toxicité résulte souvent de la libération de ces substances en infimes quantités. Si le polymère est biodégradable, les produits de dégradation doivent également faire l'objet d'études approfondies apportant la preuve de leur absence de toxicité et de leur innocuité vis-à-vis de la molécule active. Les PLGA se dégradent progressivement en acide lactique et acide glycolique par simple hydrolyse, ce qui peut induire une dénaturation des SA par acidification locale du milieu ainsi qu'une réponse inflammatoire [1, 9, 16, 17].

De nombreux polymères ayant montré des résultats prometteurs lors des études précliniques ne sont pas arrivés en clinique. L'affinité de la SA pour le polymère joue un rôle sur sa concentration de charge et le contrôle de sa libération. Enfin, le comportement physique et les propriétés mécaniques du polymère sont également pris en compte, car un échec d'implantation peut provenir d'une faible résistance mécanique du système.

À la différence des implants intraoculaires présents sur le marché, les implants actuellement en essais cliniques visent majoritairement à libérer des substances biologiques ou à les produire in situ.

Un implant rechargeable appelé *Port Delivery System*® est développé par la société Genentech pour réduire le nombre d'injections de ranibizumab dans la DMLA exsudative (voir tableau 12-1). Inséré dans le vitré et maintenu à l'aide d'une collerette à plat sur la sclère, il contient 0,1 ml de ranibizumab (100 mg/ml). Ce système réservoir libère le ranibizumab au travers d'une membrane semi-perméable en titane sur une durée de 6 mois avant de pouvoir être facilement rechargé par une simple injection au travers d'un septum. Ce dispositif est flexible quant aux substances actives pouvant être délivrées et la dose administrée peut facilement être modulée. Il pourrait donc être utilisé pour traiter d'autres pathologies chroniques. Le fait que la SA soit injectée dans le dispositif une fois celui-ci mis en place évite de nombreuses contraintes industrielles [11, 18]. Toutefois, des effets indésirables sérieux ont été décrits et leur incidence semble supérieure à celle des IVT. De plus, le relargage en continu du ranibizumab pourrait exposer au risque d'accoutumance, voire favoriser la synthèse d'anticorps anti-ranibizumab, comme cela a pu être observé lors de l'administration répétée d'anti-VEGF.

Un implant de dernière génération (technologie d'encapsulation cellulaire) est développé par Neurotech Pharmaceuticals depuis de nombreuses années (voir tableau 12-1). Il renferme des cellules génétiquement modifiées (lignée cellulaire de l'épithélium pigmentaire rétinien) emprisonnées dans un support physique (*scaffold*) inclus dans un réservoir. Une membrane semi-perméable assure à la fois l'entrée des nutriments nécessaires à la survie des cellules et la libération pendant au moins 2 ans des protéines thérapeutiques produites localement à l'intérieur du dispositif. Polyvalent, ce concept offre la perspective de pouvoir traiter toute une série de maladies oculaires (rétinite pigmentaire et DMLA par exemple) [9].

MICROSPHÈRES

Les microsphères (MS) sont des particules sphériques, pleines (système matriciel) d'une taille pouvant aller de quelques micromètres à plusieurs centaines de micromètres, constituées d'un réseau continu de polymère le plus souvent biodégradable (gélatine, albumine, polyorthoesters, polyanhydrides, polyesters). De nombreuses études ont été conduites pour l'IVT de MS encapsulant des petites molécules (corticoïdes, anti-inflammatoires non stéroïdiens, sunitinib, etc.), mais aussi des peptides et protéines (anti-VEGF, facteur neurotrophique dérivé des cellules gliales, érythropoïétine, métalloprotéases matricielles, etc.) [19, 20]. Les études in vivo réalisées sur différents modèles animaux rapportent des libérations entre 1 semaine et 4 mois [19]. Chez 9 patients souffrant d'œdème maculaire diabétique, l'IVT de MS contenant 1 mg d'acétonide de triamcinolone conduit à des résultats comparables à ceux d'une injection de 4 mg d'acétonide de triamcinolone en suspension après 1 et 3 mois [21]. S'il existe depuis plus de 30 ans des MS sur le marché pour le traitement du cancer de la prostate et plus récemment de la schizophrénie et de l'acromégalie, il n'y a pas, à ce jour, de MS ayant passé le cap des essais cliniques en ophtalmologie.

PRODUCTION IN SITU DE PROTÉINES THÉRAPEUTIQUES SANS DISPOSITIF IMPLANTÉ

Une autre stratégie consiste à produire in situ des protéines thérapeutiques sans avoir recours à un dispositif implanté. EyeCET® est une plateforme innovante de thérapie génique non virale issue de la société franco-américaine Eyevensys. Cette technologie utilise l'électroporation pour administrer des plasmides d'ADN codant pour des protéines thérapeutiques dans le muscle ciliaire. Les cellules transfectées produisent alors en continu la protéine d'intérêt thérapeutique qui est capable d'atteindre la rétine et la choroïde. L'œil devient sa propre usine de production de protéines thérapeutiques. Cette approche apporte de nombreuses solutions à l'administration prolongée des protéines : technologie simple, peu invasive et bien tolérée, pas d'administrations répétées, large éventail de protéines pouvant être produites et donc d'indications thérapeutiques. La sécrétion simultanée de différentes protéines est également envisagée. La sécurité du dispositif médical développé a été démontrée. Des essais cliniques sont en cours pour le traitement de l'uvéite chronique non infectieuse, et d'autres vont être initiés pour la DMLA humide et la rétinite pigmentaire [22–24].

Approches visant à prolonger la libération des substances actives et/ou à modifier leur distribution tissulaire/cellulaire : les nanomédicaments

GÉNÉRALITÉS SUR LES NANOMÉDICAMENTS

Les nanomédicaments, aussi appelés nanovecteurs, sont des systèmes ayant une taille d'une dizaine à quelques centaines de nanomètres, permettant de transporter une SA dans l'organisme et dont l'objectif est d'en permettre la délivrance ciblée au tissu ou à la cellule malade [25]. Actuellement, plus d'une vingtaine de spécialités existent sous la forme de nanomédicaments, le plus souvent destinées à la cancérologie [26, 27]. Récemment, des nanovecteurs lipidiques ont été commercialisés pour

administrer des petits ARN interférents pour le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (Onpattro©), ou pour la vaccination par ARNm contre la Covid-19.

Les nanovecteurs peuvent être constitués de lipides, de polymères, de composés inorganiques ou encore d'hybrides organiques-inorganiques [25, 27]. Il existe une multitude de systèmes décrits dans la littérature, mais les plus étudiés en ophtalmologie sont les nano-émulsions, les liposomes (vésicules le plus souvent constituées de lipides tels que des phospholipides formant des bicouches concentriques plus ou moins nombreuses séparant des espaces aqueux) et les nanoparticules de type nanosphères (système matriciel) à base de polymère ou de lipides (fig. 12-2).

POTENTIEL DES NANOMÉDICAMENTS INJECTÉS DANS LE VITRÉ

Le potentiel des nanovecteurs en ophtalmologie a tout d'abord été évalué pour le traitement d'affections superficielles par instillation [28]. Des liposomes (dispositif médical pour le traitement de l'œil sec, Vyséo®), des nano-émulsions cationiques (Cationorm®, Ikervis®) et des nanosphères (Eysuvis®) sont sur le marché. La vertéporfine est une molécule très peu soluble dans l'eau mais soluble dans les phospholipides de la bicouche de liposomes, ce qui rend possible son administration par voie intraveineuse (Visudyne®). Les travaux portant sur l'utilisation des nanovecteurs pour l'administration intravitréenne de molécules actives a démarré dans les années 1990 [8, 28]. À ce jour, quelques nanomédicaments (liposomes, nanoparticules d'albumine et nanoparticules inorganiques) ont fait ou font l'objet d'études cliniques pour le traitement du mélanome intraoculaire, des rétinites pigmentaires ou à cytomégalovirus et de l'œdème maculaire. Même si ces nanomédicaments présentent un intérêt potentiel, ces études n'ont pas encore abouti à la commercialisation de ces systèmes.

Par leur petite taille, les nanomédicaments sont très facilement injectables. Chez l'homme, après l'IVT de liposomes, des petites opacités blanches ont été rapportées ainsi qu'une zone trouble pouvant gêner la vision pendant 2 semaines [29]. En raison de leur aptitude à diffuser la lumière, il est probable que ce phénomène s'observe avec les autres nanovecteurs.

Il est possible d'encapsuler à l'intérieur de ces systèmes des molécules hydrophiles, lipophiles et amphiphiles, chimiques ou biologiques. En fonction des caractéristiques physicochimiques de la SA, il est nécessaire de bien choisir le vecteur et d'adapter sa formulation pour optimiser la quantité encapsulée. En effet, celle-ci peut s'avérer insuffisante ou nécessiter des quantités de lipides ou de polymères trop importantes. Tout comme pour les implants biodégradables et les microsphères, la question de l'innocuité des produits de dégradation des nanosphères à base de polymères dans l'humeur vitrée doit être prise en compte. Bien que les nanoparticules soient diluées à l'échelle du vitré, la toxicité des polymères peut varier à l'échelle nanométrique, notamment par leurs interactions avec les cellules. Ainsi, des études de nanotoxicologie doivent être systématiquement menées lors du développement de nanomédicaments.

Encapsulées dans le vecteur, les molécules thérapeutiques sont isolées de l'humeur vitrée, ce qui est particulièrement intéressant pour les molécules fragiles telles que les peptides, protéines et acides nucléiques. Vingt-quatre heures après l'IVT de liposomes contenant le peptide intestinal vasoactif, la quantité de peptide intact dans les liquides oculaires est 15 fois plus élevée qu'après son injection en solution saline, démontrant le rôle protecteur des liposomes [30, 31]. Une réduction significative de la toxicité locale de certaines molécules est rapportée lorsqu'elles sont encapsulées. Cela est dû à la diminution du nombre de molécules sous forme libre se trouvant au contact direct des tissus [30].

L'un des intérêts majeurs des nanomédicaments réside dans le fait que le devenir de la molécule encapsulée ne dépend plus de ses caractéristiques physicochimiques, mais de celles du vecteur auquel elle est associée [28]. Il devient alors possible de modifier la distribution tissulaire voire cellulaire de la molécule. Si le temps de résidence des SA dans le vitré est le plus souvent prolongé par rapport à celui des molécules sous forme libre, leur libération dépend de la stabilité du vecteur dans les milieux biologiques (vitré, cellules), de la concentration de charge et de la capacité du vecteur de jouer ou non un rôle de réservoir [8]. Les caractéristiques du vecteur (taille, nature et charge de surface) doivent être adaptées à l'effet recherché [8].

Si une libération prolongée est souhaitée, une persistance du nanovecteur dans le vitré est nécessaire. Pour cela, il faut sélectionner des particules de taille supérieure à 500 nm qui sont piégées dans les mailles du réseau de collagène vitréen (550–1000 nm) et ainsi immobilisées [8, 32, 33]. La charge électrique nette de l'humeur vitrée étant négative, les nanovecteurs chargés positivement s'agrègent après injection en interagissant avec le collagène et les glycosaminoglycanes vitréens, formant un dépôt qui se comporte comme un réservoir. Ces phénomènes d'agrégation peuvent gêner la vision. Ce type de vecteur doit alors être injecté hors de l'axe visuel, ce qui peut s'avérer compliqué à réaliser dans la pratique.

Si une modification de la distribution de la SA est recherchée, la mobilité des nanovecteurs et leur aptitude à franchir les barrières (vitré, membrane limitante interne [MLI]) sont nécessaires [8, 32, 33]. Les particules doivent avoir une surface hydrophile (chaînes de polyéthylèneglycol ou d'acide hyaluronique), être

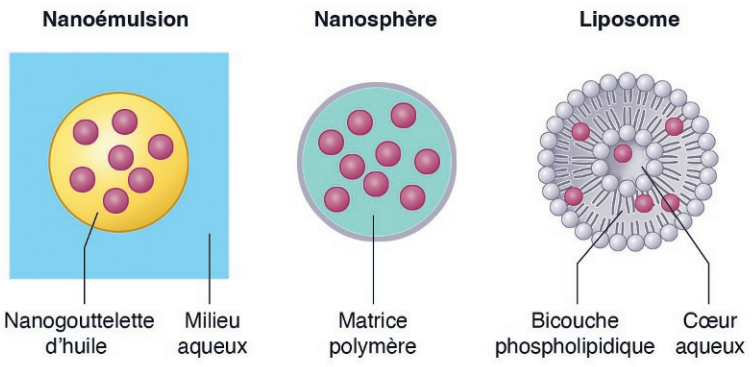


Fig. 12-2 ***Représentation des nanovecteurs les plus étudiés en ophtalmologie.***
La substance active (SA) est représentée en violet.
Source : Cyrille Martinet.

Tableau 12-2 – Systèmes de délivrance de substance active (SA) face aux défis à relever pour améliorer la prise en charge thérapeutique des patients atteints de pathologies du segment postérieur de l'œil.

	Implant		Dispositif rechargeable	Production in situ	Microsphère	Nanomédicament
	Biodégradable	Non biodégradable				
Mode d'administration	Injection	Injection ou implantation	Collerette à plat	Électroporation ou implantation	Injection	Injection
Gêne visuelle	Non	Non	Non	Non	Possible	Oui
Arrêt du traitement possible en cas d'intolérance, d'effets secondaires ou de toxicité	Non	Oui	Oui	Non	Non	Non
Applicable à des substances chimiques	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui
Applicable à des substances biologiques	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Durée de libération	Jusqu'à 6 mois	Plusieurs années	En continu (si rechargé)	En continu	Plusieurs mois	Quelques jours à plusieurs semaines
Modification de la distribution de la SA : ciblage des tissus/ cellules à traiter	Non	Non	Non	Non	Non	Oui

chargées négativement (diffusion dans le vitré) et avoir un diamètre d'environ 100 à 200 nm (diffusion dans le vitré et franchissement de la MLI) [32, 33]. Toutefois, réduire la taille des nanovecteurs diminue la concentration de charge en SA, ce qui impacte la dose pouvant être administrée. Ces nanovecteurs sont retrouvés dans les cellules gliales de Müller et celles de l'épithélium pigmentaire, ce qui augmente localement la concentration en SA. Pour cibler un type cellulaire particulier, des ligands (anticorps, petites molécules ou aptamères, etc.) peuvent être greffés à la surface des nanovecteurs.

LIMITES DES NANOMÉDICAMENTS

Bien que les nanomédicaments soient prometteurs en ophtalmologie, certains verrous demeurent. La quantité des molécules encapsulées (concentration de charge) est souvent un frein important au développement de ces systèmes. Les méthodes d'encapsulation peuvent requérir l'usage de solvants ou des conditions de fabrication qui peuvent dénaturer les molécules fragiles. En outre, la complexité de certains nanovecteurs peut entraver la transposition industrielle et ralentir voire empêcher leur progression en direction d'essais cliniques ou leur commercialisation.

Les durées de libération des molécules à partir des nanovecteurs sont plus courtes que celles obtenues avec des implants ou des microsphères en raison d'une surface d'échange plus importante avec l'humeur vitrée.

Même quand la molécule est déjà commercialisée, un nanovecteur est considéré comme une nouvelle entité, ce qui implique de nouvelles études cliniques complètes (toxicité, efficacité, pharmacocinétique), ce qui allonge considérablement les temps de développement [34].

Des études de nanotoxicologie permettant de connaître l'impact des nanovecteurs sur les structures oculaires après administration sont également nécessaires et permettraient d'optimiser le développement de nouveaux nanomédicaments. Pour les études précliniques, il existe un réel besoin de développer des modèles pathologiques plus proches de la réalité et qui permettent d'étudier l'effet (ou la toxicité) d'un nanomédicament au long terme.

La liquéfaction progressive de l'humeur vitrée avec l'âge et retrouvée de façon précoce chez les patients atteints de diabète et de myopie ; elle peut affecter le temps de résidence et la distribution des nanomédicaments. Néanmoins, l'impact de ces phénomènes sur leur diffusion n'est pas bien établi. Des études fondamentales doivent être menées pour comprendre le comportement des nanovecteurs après IVT et choisir de façon pertinente leurs caractéristiques.

Conclusion

À ce jour, seuls les implants ont passé le cap des études cliniques pour délivrer des petites molécules de façon prolongée dans le segment postérieur de l'œil. Néanmoins, des technologies innovantes telles que le *Port Delivery System*®, technologie d'encapsulation cellulaire, et EyeCET® sont à l'étude chez l'homme pour la libération de substances biologiques. Pour les nanomédicaments, les études fondamentales doivent être poursuivies car de nombreuses questions demeurent. La délivrance de substance active dans le segment postérieur de l'œil reste un défi.

À ce jour, aucun des systèmes décrits dans ce chapitre ne permet de relever tous les défis mentionnés en introduction pour une délivrance de tout type de molécules dans le segment postérieur de l'œil (tableau 12-2).

Bibliographie

Les références peuvent être consultées en ligne à l'adresse suivante, http://www.em-consulte.com/e-complement/477020.

Bibliographie

[1] Behar-Cohen F. Recent advances in slow and sustained drug release for retina drug delivery. Expert Opinion on Drug Delivery 2019;16(7):679–86.

[2] Ph. Eur. 10.7. Ph Eur 107 Parenteral preparations 0520E. 2021.

[3] Morrison VL, Koh HJ, Cheng L, et al. Intravitreal toxicity of the kenalog vehicle (benzyl alcohol) in rabbits. Retina 2006;26(3):339–44.

[4] Torriglia A, Valamanesh F, Behar-Cohen F. On the retinal toxicity of intraocular glucocorticoids. Biochem Pharmacol 2010;80(12):1878–86.

[5] Ghate D, Edelhauser HF. Ocular drug delivery. Expert Opinion on Drug Delivery 2006;3(2):275–87.

[6] Grzybowski A, Told R, Sacu S, et al. 2018 Update on intravitreal injections : euretina expert consensus recommendations. OPH 2018;239(4):181–93.

[7] Dhillon B, Kamal A, Leen C. Intravitreal sustained-release ganciclovir implantation to control cytomegalovirus retinitis in AIDS. Int J STD AIDS 1998;9(4):227–30.

[8] Cabrera FJ, Wang DC, Reddy K, et al. Challenges and opportunities for drug delivery to the posterior of the eye. Drug Discovery Today 2019;24(8):1679–84.

[9] Cao Y, Samy KE, Bernards DA, Desai TA. Recent advances in intraocular sustained-release drug delivery devices. Drug Discov Today 2019;24(8):1694–700.

[10] Vidal Données., 2021, https://www.vidal.fr/.

[11] Pieramici Dante J. The port delivery system with ranibizumab. A new treatment strategy for patients with nAMD enters a phase 3 clinical trial. Retinal Physician 2019;16:46–9.

[12] Bourges JL, Bloquel C, Thomas A, et al. Intraocular implants for extended drug delivery : therapeutic applications. Adv Drug Deliv Rev 2006;58(11):1182–202.

[13] García-Estrada P, García-Bon MA, López-Naranjo EJ, et al. Polymeric implants for the treatment of intraocular eye diseases : trends in biodegradable and non-biodegradable materials. Pharmaceutics 2021;13(5):701.

[14] Lee SS, Hughes P, Ross AD, Robinson MR. Biodegradable implants for sustained drug release in the eye. Pharm Res 2010;27(10):2043–53.

[15] Fredenberg S, Wahlgren M, Reslow M, Axelsson A. The mechanisms of drug release in poly(lactic-co-glycolic acid)-based drug delivery systems- -a review. Int J Pharm 2011;415(1-2):34–52.

[16] Subrizi A, Del Amo EM, Korzhikov-Vlakh V, et al. Design principles of ocular drug delivery systems : importance of drug payload, release rate, and material properties. Drug Discov Today 2019;24(8):1446–57.

[17] Thackaberry EA, Lorget F, Farman C, Bantseev V. The safety evaluation of long-acting ocular delivery systems. Drug Discov Today 2019;24(8):1539–50.

[18] Campochiaro PA, Marcus DM, Awh CC, et al. The port delivery system with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration : results from the randomized phase 2 ladder clinical trial. Ophthalmology 2019;126(8):1141–54.

[19] Bravo-Osuna I, Andrés-Guerrero V, Arranz-Romera A, et al. Microspheres as intraocular therapeutic tools in chronic diseases of the optic nerve and retina. Adv Drug Deliv Rev 2018;126:127–44.

[20] Herrero-Vanrell R, Refojo MF. Biodegradable microspheres for vitreoretinal drug delivery. Adv Drug Deliv Rev 2001;52(1):5–16.

[21] Cardillo JA, Paganelli F, Costa RA, et al. Intravitreal bioerudivel sustained-release triamcinolone microspheres system (RETAAC) : safety and pharmacokinetic in the rabbit eye and a preliminary report of its potential usefulness for the treatment diabetic macular edema. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006;47(13):3886.

[22] Andrieu-Soler C, Bejjani RA, de Bizemont T, et al. Ocular gene therapy : a review of nonviral strategies. Mol Vis 2006;12:1334–47.

[23] Bordet T, Behar-Cohen F. Ocular gene therapies in clinical practice : viral vectors and nonviral alternatives. Drug Discov Today 2019;24(8):1685–93.

[24] Touchard E, Kowalczuk L, Bloquel C, et al. The ciliary smooth muscle electrotransfer : basic principles and potential for sustained intraocular production of therapeutic proteins. J Gene Med 2010;12(11):904–19.

[25] Dictionnaire de l'Académie nationale de pharmacie, https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Nanovecteur.

[26] Crommelin DJA, van Hoogevest P, Storm G. The role of liposomes in clinical nanomedicine development. What now ? Now what ? J Control Release 2020;318:256–63.

[27] Gadekar V, Borade Y, Kannaujia S, et al. Nanomedicines accessible in the market for clinical interventions. J Control Release 2021;330:372–97.

[28] Meng T, Kulkarni V, Simmers R, et al. Therapeutic implications of nanomedicine for ocular drug delivery. Drug Discov Today 2019;24(8):1524–38.

[29] Akula SK, Ma PE, Peyman GA, et al. Treatment of cytomegalovirus retinitis with intravitreal injection of liposome encapsulated ganciclovir in a patient with AIDS. Br J Ophthalmol 1994;78(9):677–80.

[30] Bochot A, Fattal E. Liposomes for intravitreal drug delivery : a state of the art. JControl Release 2012;161(2):628–34.

[31] Lajavardi L, Bochot A, Camelo S, et al. Downregulation of endotoxin-induced uveitis by intravitreal injection of vasoactive intestinal Peptide encapsulated in liposomes. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007;48(7):3230–8.

[32] Martens TF, Remaut K, Deschout H, et al. Coating nanocarriers with hyaluronic acid facilitates intravitreal drug delivery for retinal gene therapy. J Control Release 2015;202:83–92.

[33] Martens TF, Vercauteren D, Forier K, et al. Measuring the intravitreal mobility of nanomedicines with single-particle tracking microscopy. Nanomedicine (Lond) 2013;8(12):1955–68.

[34] FDA. Considering whether an FDA-regulated product involves the application of nanotechnology. June 2014. 2014. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considering-whether-fda-regulated-product-involves-application-nanotechnology.

Chapitre 13

Médicaments injectables par voie intravitréenne

F. Chast, M.-L. Brandely-Piat, F. Behar-Cohen

L'essentiel

- L'injection intravitréenne (IVT) est devenue un geste quotidien de l'ophtalmologiste, redouté des patients mais bien toléré. Ce geste simple doit être réalisé dans des conditions contrôlées.
- Au prix d'un rythme soutenu d'injections de protéines d'anti-angiogéniques, la vision est préservée chez la plupart des patients atteints de DMLA humide, d'œdème maculaire diabétique, inflammatoire ou vasculaire.
- Les préparations injectables doivent répondre à des exigences de stabilité, de stérilité et de composition précises – tout médicament n'est pas injectable dans le vitré.
- La plupart des injections sont réalisées avec des médicaments en dehors des indications de leur AMM et seuls trois médicaments IVT ont à ce jour l'AMM en France.
- Les relations pharmacocinétique/pharmacodynamique des médicaments injectés dans le vitré ne sont pas encore parfaitement comprises et les études chez l'homme sont rares.

Introduction

L'administration de médicaments par injection intravitréenne [1] est devenue, depuis quelques décennies, une pratique habituelle et une technique fréquemment mise en œuvre pour le traitement des maladies du segment postérieur [2]. Ces injections ont été appliquées à une grande diversité de maladies, y compris infectieuses, inflammatoires, néovasculaires et œdémateuses de la macula, de la rétine et de la choroïde [3]. La voie intravitréenne permet d'atteindre des concentrations maximales de médicament dans, ou à proximité immédiate, les tissus cibles [4].

Quatre spécialités pharmaceutiques, disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), en France, pour l'administration intravitréenne (IVT). Les autres médicaments injectés n'ont pas été conçus pour l'ophtalmologie [5, 6]. Bien que certains compartiments de l'œil soient des sites «immunitaires privilégiés», une grande prudence est indispensable en raison de l'immunogénicité de nombreux médicaments, en particulier à l'égard de certaines biothérapies [7].

L'IVT a été introduite utilisée à partir de 1895 pour administrer de l'air dans le traitement des décollements rhegmatogène de la rétine [8] ou de l'hémorragie du vitré [9]. L'irruption des cas de rétinites à cytomégalovirus (CMV), secondaires à l'explosion épidémique du syndrome d'immunodéficience acquise (sida) [10], a conduit aux premières injections IVT d'antiviraux. En 1987, une première publication a rapporté l'efficacité du ganciclovir en IVT à un patient porteur d'une rétinite à CMV [11], dont l'intérêt était renforcé par la difficulté d'obtenir des concentrations virucides dans le tissu rétinien à partir d'une perfusion intraveineuse. D'autres études ont été menées dans les années 1980 et 1990 afin d'évaluer l'administration intravitréenne de 5-fluorouracile (5-FU) [12], de dexaméthasone [13] et d'activateur tissulaire du plasminogène [14]. L'acétonide de triamcinolone (TA) a été largement utilisé pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique [15] et proposé (sans succès) dans le traitement des néovascularisations choroïdiennes [16].

Dans les années 2000, le premier anti-VEGF, le pegaptanib sodique (Macugen®) a été approuvé dans le traitement de la DMLA humide en IVT mensuelle. Au même moment, un anticorps monoclonal (mAb) dirigé contre le VEGF-A, le bévacizumab, est apparu (fortuitement) comme la première option thérapeutique avec des gains en acuité visuelle dans le cadre du traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) [17], de l'œdème maculaire et de l'occlusion veineuse centrale de la rétine [18], et ce en dehors de l'AMM du médicament qui avait été développé pour diverses indications cancérologiques. Peu après, le ranibizumab, un fragment de l'anticorps monoclonal anti-VEGF-A et l'aflibercept, protéine de fusion recombinante composée des fragments des domaines

© 2023, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

extracellulaires des récepteurs de types 1 et 2 du VEGF humain fusionnés au fragment Fc de l'IgG1 humaine, ont été mis sur le marché et, malgré la contrainte des injections IVT itératives, ont révolutionné la prise en charge de maladies rétiniennes pour lesquelles il n'y avait aucun recours thérapeutique.

Ce chapitre décline les principales caractéristiques de l'injection IVT, les aspects pharmacocinétiques, les problématiques galéniques, les modalités particulière de l'administration, ses contraintes et ses outils. Dans un deuxième temps, nous présentons les différentes classes de médicaments susceptibles d'être administrés dans l'humeur vitrée, leur disponibilité, leur sécurité préclinique et clinique, incluant les problèmes liés à la biocompatibilité de principes actifs ou d'excipients qui entrent dans des formulations qui ont été validées dans le cadre d'une AMM de spécialité pharmaceutique destinée à la voie intraveineuse, qui ne prend donc pas en compte les risques spécifiques de l'environnement vitréo-choroïdo-rétinien.

Vitré

Le vitré est le site idéal d'administration de médicaments destinés à traiter les du segment postérieur.

Chez l'adulte, le vitré pèse environ 4 g, a une densité de 1,0053-1,0089 g cm^{-3}, un indice de réfraction (IR) de 1,3345 à 1,3348 et un pH compris entre 7,0 et 7,4. C'est un gel composite principalement composé d'eau (98-99 %), de fibres de collagène, de glycosaminoglycanes (principalement de l'acide hyaluronique) et d'autres protéines structurelles non collagènes (opticine et fibrilline), ainsi que d'un nombre restreint de cellules essentiellement localisées à la base (hyalocytes (90 %) et fibroblastes (10 %).) Si à la naissance, le vitré est un gel, au fil de la croissance, son volume total se dilate avec l'âge et, alors que la quantité d'hyaluronate reste constante, le vitré perd progressivement de sa viscosité, notamment de la périphérie vers le centre [19]. Alors que la viscosité de l'eau est de 1 cP, la viscosité du vitré sain est, en moyenne, de 300 à 2000 cP [20]. Avec l'âge, la masse du vitré diminue progressivement, puis s'effondre au cours d'un phénomène appelé synérèse, qui peut conduire à un décollement postérieur du vitré (DPV).

L'administration du contenu d'une seringue (1 à 2 % d'adjonction volumétrique) au volume du vitré expose à un risque d'élévation, au moins transitoire, de la pression intraoculaire (PIO). Le vitré, avasculaire, est un compartiment de stockage, en particulier pour les médicaments de haut poids moléculaire. Pour les substances de poids moléculaire plus bas, on observe une diffusion libre de l'arrière vers l'avant de l'œil.

Réalisation pratique d'une injection intravitréenne

PROTOCOLE

La Société française d'ophtalmologie et la Société française d'hygiène hospitalière ont conjointement proposé une version actualisée (janvier 2020) du protocole de réalisation d'une injection IVT, en particulier les éléments relatifs à l'antisepsie du globe oculaire [21] (fiche d'information sur l'injection intravitréenne, has-sante.fr). Ce protocole est le suivant :

- la détersion initiale avant la réalisation d'une antisepsie sur une peau sans souillure n'est plus obligatoire car aucune recommandation n'a montré de preuve scientifique suffisante ;
- la désinfection de la peau péri-oculaire, des cils et des paupières est réalisée au moyen d'une solution ophtalmique de povidone iodée à 5 %. En cas d'intolérance cutanée sévère prouvée et non contrôlable, après avoir discuté avec le patient du possible risque accru d'endophtalmie et avoir mis en balance cela avec le risque d'arrêt de traitement par le patient pouvant être délétère à sa vue, l'hypochlorite de sodium en solution aqueuse à 0,06 % est utilisé ;
- interviennent ensuite la mise en place du champ oculaire stérile puis la pose du blépharostat, ou tout système limitant les risques de contact entre l'aiguille et le bord libre de la paupière ou des cils ;
- l'instillation voire l'« irrigation » de la solution ophtalmique de povidone iodée à 5 % est réalisée sur la conjonctive. La solution de povidone iodée peut aussi, en plus, avoir été pré-instillée durant la désinfection de la peau pour permettre d'atteindre le temps de contact de 2 minutes recommandé dans le résumé des caractéristiques du produit (AMM), même si un temps de contact de 30 secondes seulement a fait l'objet d'un consensus européen ;
- le site d'injection pour l'administration IVT est situé entre les muscles droits verticaux et horizontaux au niveau de la pars plana, 3,5 à 4,0 mm en arrière du limbe. L'angle de pénétration de l'aiguille est perpendiculaire [22].

DOULEUR

La douleur pourrait varier selon le site d'injection. Dans un essai clinique prospectif, randomisé, 1004 yeux de 1004 patients recevant une injection de bévacizumab, majoritairement pour traiter un œdème maculaire diabétique (84,1 %), ont été répartis au hasard en quatre groupes d'injection : supérotemporal, supéronasal, inférotemporal et inféronasal. Le score de douleur ressenti était plus faible dans le quadrant supéronasal. Des scores de douleur plus élevés étaient observés chez les femmes et avec la répétition des IVT. L'âge et l'indication de l'IVT n'avaient pas d'influence [23]. Certaines études ne valident pas complètement ces résultats ; elles étendent leur analyse à d'autres facteurs et montrent une plus grande douleur ressentie par les patients en cas d'anxiété, de tabagisme et de diabète. Le score de douleur diffère selon le médicament injecté : 7,32 ± 1,81 en cas d'injection de bévacizumab, 4,00 ± 2,08 pour l'aflibercept, et 3,92 ± 1,96 dans le groupe ranibizumab ($P < 0,001$) [24].

Une antibioprophylaxie par voie générale n'est pas indiquée. Les données récentes ne sont pas en faveur de la prescription d'une antibioprophylaxie locale car elle ne diminue pas le risque d'endophtalmie et pourrait sélectionner des germes résistants en cas d'endophtalmie [25–27].

L'injection bilatérale peut être proposée le même jour, sans augmentation des risques infectieux, à condition de renouveler pour chaque œil la totalité du matériel utilisé [28–30].

ENVIRONNEMENT DE L'INJECTION INTRAVITRÉENNE

L'IVT peut être réalisée dans un cabinet médical ou en établissement de santé, soit au bloc opératoire, soit dans une salle dédiée. Cette salle répond aux caractéristiques suivantes :

- pièce aux murs et sols lisses, non encombrée, bien éclairée, entretenue régulièrement ;

• présence d'un distributeur d'antiseptique hydroalcoolique pour l'hygiène des mains, d'une poubelle équipée pour le recueil des déchets d'activité de soins à risque infectieux et d'un collecteur à objet piquant, coupant, tranchant.

Un bionettoyage des surfaces horizontales (essuyage humide avec un détergent désinfectant) est réalisé avant le début de chaque séance d'injection.

Pendant chaque procédure d'injection, il convient de limiter les turbulences aériennes dans la salle dédiée en maintenant fenêtres et portes fermées. Les systèmes de conditionnement d'air (ventilo-convecteur, climatiseur à air pulsé, etc.), pouvant souffler sur la zone du patient ou remettre en suspension les particules de poussière, sont arrêtés. Cela ne concerne pas les systèmes de traitement d'air associant surpression, filtration et renouvellement pour délivrer une qualité d'air maîtrisée.

Compte tenu du risque de survenue de réactions anaphylactiques rares mais potentiellement graves, l'opérateur doit avoir à disposition le matériel d'urgence de réanimation.

PRÉPARATION DE L'OPÉRATEUR ET DU PATIENT ET PROCÉDURE D'INJECTION

Dans la salle d'IVT, le patient revêt une surblouse à usage unique non stérile et une charlotte.

L'opérateur est aidé par un(e) assistant(e) qui porte une blouse propre, une charlotte, un masque chirurgical. L'assistant(e) effectue une friction hydroalcoolique des mains avant de préparer la table et de servir les produits à utiliser au cours de l'IVT.

L'opérateur revêt une blouse propre, une charlotte et un masque chirurgical. Il procède à une désinfection chirurgicale de ses mains, puis met des gants chirurgicaux stériles.

RÉALISATION DE L'INJECTION INTRAVITRÉENNE

L'injection est effectuée de la façon suivante :

• instillation de l'anesthésie topique (collyre unidose, type oxybuprocaïne ou tétracaïne). Une instillation suffit à assurer une anesthésie d'une dizaine de minutes ;

• détersion initiale de la surface de la peau péri-oculaire du patient par la povidone iodée scrub ;

• au plus près de l'acte, préparation de la table opératoire de façon aseptique : mise en place d'un champ de table stérile, d'un marqueur de la pars plana, d'un blépharostat, de coton-tige, de compresses et de cupules stériles ;

• badigeon des paupières et des cils par de la povidone iodée en solution ophtalmique à 5 %, puis instillation sur la conjonctive. Après 2 minutes de contact, rinçage avec du sérum physiologique stérile ;

• préparation de la seringue contenant le produit à injecter de façon stérile par l'opérateur au plus près de l'injection, sauf si la seringue est préparée à l'avance par une pharmacie à usage intérieur (PUI) ou existe sous forme de seringue préremplie. Changer d'aiguille pour l'injection. Actuellement, les seringues sont généralement préremplies ;

• mise en place d'un champ stérile isolant l'œil du patient, puis d'un blépharostat de façon à limiter les risques de contact entre l'aiguille et le bord libre des paupières ou des cils ;

• réalisation des injections à l'aide d'une aiguille-filtre de calibre 30 G à 32 G, ciblant le quadrant inférotemporal pour éviter l'axe visuel, ou le quadrant supéronasal qui serait moins douloureux.

L'IVT est effectuée entre 3,5 et 4 mm du limbe, avec une injection lente du produit, puis le retrait lent de l'aiguille et l'application d'un coton-tige pour éviter un reflux. Un volume de 50 µl est généralement injecté. Au-delà de 100 µl, une ponction de chambre antérieure est préconisée pour réduite l'hypertonie.

La traçabilité des produits injectés est effectuée.

SURVEILLANCE POST-INJECTION INTRAVITRÉENNE

• S'assurer de la conservation d'une perception de la lumière dans l'œil injecté immédiatement après l'injection. En cas d'amaurose, réaliser une ponction de chambre antérieure (retirer 50–70 µl d'humeur aqueuse) sous microscope opératoire aussi rapidement que possible. Vérifier que le patient retrouve la vision après la ponction.

• Effectuer une surveillance clinique du patient, compte tenu du risque de rares réactions anaphylactiques dans les minutes qui suivent l'IVT.

• Appliquer un pansement oculaire n'est pas nécessaire.

• Expliquer au patient que, lors de chaque manipulation de ses paupières pour instiller un collyre, il est recommandé de réaliser au préalable une désinfection des mains par lavage, ou par friction avec un produit hydroalcoolique.

• Expliquer au patient les suites attendues et la nécessité de consulter en urgence en cas de baisse d'acuité visuelle, de douleur ou d'œil rouge dans les jours qui suivent l'injection.

• Revoir systématiquement le patient en consultation la première semaine suivant l'IVT n'est pas nécessaire.

• Remettre au patient la liste des numéros de téléphone à appeler en cas d'urgence : le patient doit pouvoir contacter par téléphone l'opérateur ou un autre ophtalmologiste en cas de signes ou symptômes évoquant la survenue de complications oculaires (rougeur, douleur, baisse d'acuité visuelle).

• En cas de survenue d'une endophtalmie, faire un signalement aux structures sanitaires compétentes (centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales [CCLIN], agence régionale de santé [ARS], centre régional de pharmacovigilance [CRPV] de la région d'exercice).

Complications des injections intravitréennes

ENDOPHTALMIES

Des revues rétrospectives et des études populationnelles ont rapporté une incidence d'endophtalmie post-injection IVT allant de 0,014 % à 0,053 % [31–33]. Les fréquences sont plus élevées après injection de corticoïdes intravitréens qu'après celle d'agents anti-VEGF, mais il n'a pas été rapporté de différence selon les anti-VEGF injectés [34].

L'endophtalmie consécutive à l'injection d'anti-VEGF est liée à diverses espèces de *Streptococcus*, qui constituent un facteur très péjoratif en matière de pronostic fonctionnel.

Les directives de l'American Academy of Ophthalmology (AAO) (*Preferred Practice Pattern*) pour les injections IVT ont évolué au cours des dix dernières années. Des lignes directrices

mises à jour pour la prophylaxie des endophtalmies après injection IVT ont été publiées en 2017 [35]. Il ressort essentiellement de ce travail que l'administration d'antibiotiques ne modifie en rien la fréquence des accidents infectieux ; au contraire : ne pas utiliser d'antibiotiques semble même diminuer ce risque. Ce taux plus faible d'endophtalmie après injection IVT d'anti-VEGF sans couverture antibiotique est confirmé par le Registre IRIS (*Intelligent Research In-Sight*) portant sur plus de 2 600 000 injections, où les taux signalés d'endophtalmie à 15 jours, chez les patients atteints de DMLA traités par l'aflibercept, le bévacizumab et le ranibizumab étaient respectivement de 0,0059 % (1/17 000), 0,0071 % (1/14 000) et 0,0052 % (1/19 000).

ÉTIOLOGIE DES INFECTIONS

Sur plus de 258 000 IVT d'anti-VEGF, 40 patients ont développé une endophtalmie dans les 3 semaines qui ont suivi l'injection. Des résultats microbiologiques positifs ont été obtenus sur 24 des 40 prélèvements effectués (60 %) ; et 16 (40 %) étaient négatifs à la culture. Parmi ceux qui étaient positifs, 16 patients (66,7 %) étaient contaminés par un staphylocoque à coagulase négative, de diverses espèces de *Streptococcus* (n = 4, 16,7 %), *Haemophilus influenzae* (n = 1, 4,2 %), *Erysipelothrix rhusiopathiae* (n = 1, 4,2 %), *Serratia marcescens* (n = 1, 4,2 %) et *Enterococcus faecalis* (n = 1, 4,2 %). L'amélioration de la vision était moins bonne pour les patients qui avaient été contaminés par un streptocoque (4,0 ; écart-type 0,8) par rapport à ceux qui avaient été contaminés par un staphylocoque à coagulase négative (0,4 ; écart-type 0,3 ; $p < 0,001$) [36].

Dans une autre étude portant sur plus de 100 000 injections IVT, il apparaît que les isolements de streptocoques sont environ trois fois plus fréquents après injection IVT d'anti-VEGF qu'après chirurgie intraoculaire (très majoritairement cataracte). Cela conduit l'auteur à conclure que la minimisation du risque infectieux repose sur les gestes barrières : porter un masque, éviter de parler avant, pendant et après l'injection, et bien sûr éviter tout geste invasif si l'opérateur est atteint d'un syndrome ORL [37].

AUTRES COMPLICATIONS

Les autres complications les plus courantes sont la douleur oculaire, l'hémorragie sous-conjonctivale et l'élévation de la PIO. Le volume injecté doit rester inférieur à 1 % du volume du vitré afin de limiter les élévations transitoires de la PIO. La PIO après l'injection IVT peut également dépendre de facteurs tels que le volume oculaire du patient, l'épaisseur et la rigidité sclérales. De plus, si les yeux ont une longueur axiale plus courte, ils sont plus sensibles à des variations de volume et donc au risque d'augmentation de la PIO. Dans les grandes études qui ont permis l'AMM des anti-VEGF, environ 7,0 % des patients présentent au moins un épisode d'augmentation transitoire de la PIO de 6 à 8 mmHg d'environ 2 heures. Des études récentes suggèrent que la répétition des IVT peut favoriser la dégradation du champ visuel chez des patients susceptibles [38]. De plus, des hypertonies tardives persistantes surviendraient chez 2 à 13 % des patients [39].

Ces risques, habituellement transitoires, sont moins sévères que d'autres événements indésirables, certes rares, comme l'hémorragie sous-rétinienne, ou le décollement de rétine [40].

Caractéristiques de la voie intravitréenne

En 2022, on dispose des médicaments suivants avec AMM pour l'injection IVT :

- le ranibizumab (Lucentis®), avec une AMM pour les indications ophtalmologiques ;
- l'aflibercept (Eylea®), avec une AMM pour les indications ophtalmologiques ;
- le bévacizumab (Avastin®), médicament soumis à la réserve hospitalière disposant non d'une AMM, mais d'une recommandation temporaire d'utilisation.

À noter la situation particulière du brolucizumab (Beovu®), qui dispose d'une ATU depuis début 2022, mais qui n'est pas commercialisé, faute d'être admis au remboursement (HAS, décembre 2020).

Les implants de corticoïdes Ozurdex® et Illuvien® possèdent aussi une AMM.

Environ 1,6 million d'injections intravitréennes d'anti-VEGF ont été effectuées, en France, en 2021, mais d'autres médicaments sont injectés dans le vitré en pratique courante. Ils sont listés plus loin dans ce chapitre.

PHARMACOCINÉTIQUE

L'administration IVT présente l'avantage évident d'atteindre des concentrations thérapeutiques immédiates dans le vitré avec un passage systémique négligeable [41]. Cependant, les concentrations tissulaires dans la rétine ou la choroïde peuvent être plus faibles que dans le vitré du fait des barrières tissulaires et des caractéristiques physicochimiques des médicaments (voir chapitre 1.3).

La voie IVT ne répond pas aux caractéristiques générales de la pharmacocinétique. L'absorption est immédiate et totale dans la mesure où l'injection dans le compartiment vitréen permet d'obtenir une biodisponibilité de 100 % (F = 1). La distribution est lente. Pour parvenir aux tissus choriorétiniens, les molécules du médicament ont une diffusion passive qui peut durer plusieurs heures ou davantage. Le métabolisme du médicament est limité, compte tenu de l'absence de matériel enzymatique. La clairance vitréenne des médicaments administrés par voie intraoculaire limite la durée de l'effet des médicaments et contraint à la répétition des injections. Comme pour toute autre modalité d'administration, la concentration du médicament à un certain temps (t) après l'injection dépend du volume de distribution du médicament (V_d), de la dose injectée initiale (D) et de sa vitesse d'élimination ($t_{1/2}$). Par conséquent, les deux facteurs qui affectent principalement la pharmacocinétique des médicaments injectés dans le vitré sont leur distribution et leur clairance.

DISTRIBUTION DU MÉDICAMENT DANS LE VITRÉ

Lors de l'administration de ranibizumab dans le vitré, la quantité de l'anti-VEGF retrouvée dans l'humeur aqueuse est 10 à 50 fois plus importante que la quantité retrouvée dans le tissu rétinien. Le transport des molécules dans le vitré se fait par deux mécanismes : les courants de diffusion et de convection, modifiés par l'état du vitré [42]. La diffusion peut être décrite par les lois de Fick et Stokes-Einstein, et les courants fluides (de convexion) par la loi de Hagen-Poiseuille [43].

La vitesse de diffusion d'un médicament injecté dépend principalement de son poids moléculaire (diffusion plus rapide des petites molécules) et de sa charge électrique nette (les charges positives ralentissent la diffusion).

La loi de Fick décrit le flux de diffusion, J, en termes de coefficient de diffusion, D, et le gradient de concentration de la molécule dC/dx :

$$J = \frac{dc}{dx}$$

Stokes et Einstein ont décrit le coefficient de diffusion, D, en termes de constante molaire du fluide, R, la température en degrés Kelvin, T, la viscosité du milieu, η, le rayon de la molécule diffusante, r, et le nombre d'Avogadro, N :

$$D = \frac{RT}{6\,\pi\,\eta\,rN}$$

La loi de Hagen-Poiseuille décrit l'écoulement des courants de fluide en termes de différence de pression ΔP, de longueur, L, et de diamètre, d, d'un canal et de viscosité du milieu, η.

$$J = \frac{\pi d^4 \Delta P}{8\,L\,\eta}$$

Les courants de diffusion et de convection sont inversement liés à la viscosité du milieu. La diffusion et les courants fluides sont plus lents dans une substance très visqueuse que dans un milieu moins visqueux. Étant donné que la vitrectomie implique le remplacement du vitré par des substances de viscosité différente, cela influence le transport des molécules dans la cavité vitréenne [44].

Diffusion et convection des médicaments dans le vitré sont influencées par sa liquéfaction, processus dégénératif de l'humeur vitrée associé au vieillissement. La proportion [liquide]/[gel] se modifie avec l'âge, avec une augmentation relative de la proportion de la forme [liquide] en raison de la rupture du maillage polysaccharidique. On observe alors une augmentation de la diffusion et donc de la clairance. Plus la liquéfaction du vitré est élevée, plus la diffusibilité des molécules qui s'y trouvent s'apparente à leur profil de diffusion dans l'eau [45]. De plus, la liquéfaction et la perte d'homogénéité au cours du vieillissement contribuent à une facilitation du flux de convection, mais l'importance de ce phénomène manque d'évaluation en termes pharmacocinétiques ou thérapeutiques. La vitrectomie peut modifier l'élimination du médicament injecté. Dans différentes études animales, la réduction de la demi-vie des médicaments intravitréens a été confirmée après vitrectomie, notamment pour des antibiotiques : l'amikacine, l'amphotéricine B, la céfazoline, la ceftazidime, la ciprofloxacine et la vancomycine, Quant aux protéines thérapeutiques, il ne semble pas que la vitrectomie modifie leur pharmacocinétique [46, 47].

L'huile de silicone injectée peut également se comporter comme un réservoir à libération prolongée pour certains médicaments, même si beaucoup d'entre eux n'y sont pas solubles. Par conséquent, la pharmacocinétique intraoculaire dans les yeux remplis d'huile de silicone n'est pas encore bien connue, bien que certains auteurs recommandent une réduction substantielle de la dose de médicament (1/4 à 1/10e de la dose standard) pour éviter les phénomènes de toxicité [48].

DISTRIBUTION DES MÉDICAMENTS VERS LES TISSUS ENVIRONNANTS

Selon le type de maladie, la cible d'action peut être située dans le vitré lui-même (endophtalmie), la rétine (rétinite, dégénérescence maculaire diabétique) ou la choroïde (DMLA, néovaisseaux du fort myope ou secondaires à des pathologies inflammatoires). Des études réalisées dans des yeux de lapin ont montré que le volume de distribution est proche du volume anatomique de la chambre postérieure, ce qui implique que les tissus environnants ne contribuent pas, ou peu, au processus de distribution. Le vitré est limité par la barrière hémato-aqueuse (BHA) antérieure, la membrane limitante interne qui est un filtre moléculaire pour les molécules de 40 à 50 kDa, et la barrière hématorétinienne (BHR) postérieure, qui comprend notamment la membrane limitante externe et l'épithélium pigmentaire (EP). La BHR permet la perméation des seules petites molécules. De même, l'EP est une couche cellulaire serrée entre les photorécepteurs et la choroïde, dont la perméabilité dépend de la taille et de la lipophilie de la molécule. Quand le médicament administré atteint la choroïde, la diffusion du médicament est assez rapide, en raison de la plus grande perméabilité de la choroïde, avant que le médicament ne soit «éliminé» dans la circulation sanguine.

Le métabolisme des médicaments dans le vitré dépend de la présence d'enzymes telles que les estérases ou les peptidases, ce qui a été exploité pour le développement de promédicaments, comme les esters de ganciclovir (promédicaments sans activité pharmacologique) qui sont biotransformés en ganciclovir (médicament à activité pharmacologique) une fois injectés dans le vitré [49].

VOIES D'ÉLIMINATION

Le médicament est éliminé :

- soit par voie antérieure : le médicament diffuse du vitré vers l'humeur aqueuse, les flux trabéculaire et uvéoscléral. Ce mécanisme est prédominant pour les protéines thérapeutiques ;
- soit par voie postérieure, qui permet aux molécules médicamenteuses de faible poids moléculaire, lipophiles, de traverser les barrières tissulaires [50]. La voie postérieure offre un bon passage aux molécules comme la céfazoline, la ticarcilline, la clindamycine, la dexaméthasone avec une demi-vie de quelques heures, alors que pour les protéines thérapeutiques, la demi-vie est plus longue, de 24 heures à plusieurs jours (fig. 13-1 et tableaux 13-1 et 13-2).

Les anti-VEGF sont injectés à des intervalles de 1 à 2 mois et ont des demi-vies intravitréennes de l'ordre de 6 à 8 jours chez le singe ou chez l'homme. Des modèles mathématiques complexes ont été effectués autour des estimations pharmacodynamiques selon la perméabilité de la limitante interne ou de l'épithélium pigmentaire à ces molécules ; en réalité, ce point reste incertain. Le fait que le bévacizumab soit efficace pour réduire l'œdème maculaire de la DMLA suggère que la molécule puisse atteindre sa cible, c'est-à-dire la choroïde [51]. Mais aucune étude n'a pu faire cette démonstration chez l'homme.

Contrairement aux voies péri-oculaires, la voie intravitréenne est une voie locale vraie car les concentrations de médicaments passant dans la circulation générale sont très faibles [52]. Ainsi, après une injection de 4 mg de triamcinolone dans le vitré de lapin, la concentration vitréenne est de l'ordre de 3 mg/ml, soit 100 fois supérieure à celle qui est mesurée après une injection sous-ténonienne d'une dose 10 fois supérieure (40 mg). Les concentrations décroissent jusqu'au 90e jour [53]. Chez l'homme, la concentration vitréenne après injection IVT est significativement supérieure à celle qui est mesurée après injection sous-ténonienne [54]. Pour les médicaments anti-VEGF, qui sont éliminés à 90 % par voie antérieure, les concentrations systémiques, variables selon le poids moléculaire des différentes molécules peuvent réduire les taux de VEGF circulants, ce qui devrait être pris en compte chez des patients diabétiques

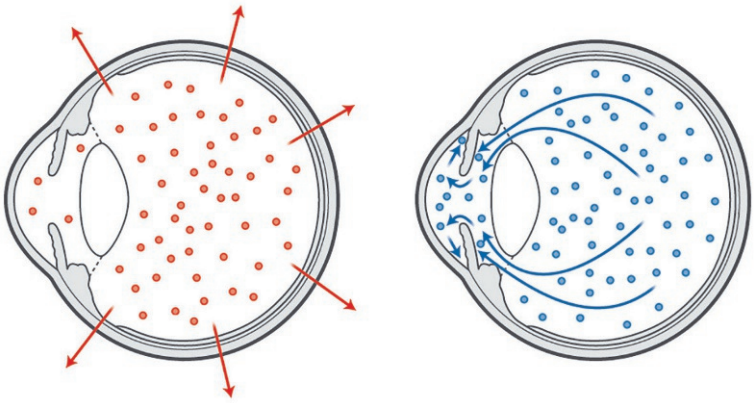


Fig. 13-1 ***Voies d'élimination d'un principe actif injecté dans la cavité vitréenne.***
Représentation schématique des voies d'élimination : par voie postérieure, transrétinienne, pour les molécules de haut poids moléculaire et/ou faiblement chargées (en rouge) ; par voie antérieure à travers les voies d'élimination de l'humeur aqueuse pour les molécules de petit poids moléculaire et/ou fortement chargées (en bleu).
Source : Cyrille Martinet.

Tableau 13-1 – Comparaison des voies antérieure et postérieure d'élimination des médicaments du vitré.

Caractéristiques	Voie antérieure	Voie postérieure
Tissu impliqué	Barrière hémato-aqueuse	Barrières hématorétiniennes (vaisseaux, MLI, rétine, MLE, EPR)
Voie d'élimination	Flux → humeur aqueuse	Flux → choroïde
Caractéristiques des molécules	Hydrophile	Lipophile
	Haut poids moléculaire	Petit poids moléculaire

ou atteints de pathologies cardiovasculaires sous-jacentes [55]. Il faut toutefois reconnaître qu'aucune étude n'a été conçue pour démontrer l'intérêt de cette observation dans un contexte clinique [56].

AMÉLIORATION DES PERFORMANCES PHARMACOCINÉTIQUES

Plusieurs méthodes ont été utilisées pour prolonger le temps de séjour des principes actifs dans le vitré.

PÉGYLATION DES PROTÉINES

La conjugaison-éthoxylation, au moyen de molécules de polyéthylène glycol de différentes tailles, d'une molécule médicamenteuse, un acide nucléique (comme un aptamère type pegaptanib, Macugen® – retiré du marché en 2011) ou une molécule de nature protéique [57], permet d'augmenter le poids moléculaire, de réduire la dégradation enzymatique et de minimiser son allergénicité, assurant ainsi une meilleure tolérance et une optimisation de sa demi-vie [58].

Tableau 13-2 – Caractéristiques pharmacocinétiques de différents médicaments administrés par voie intravitréenne.

Famille thérapeutique	Médicament	Demi-vie	Temps de résidence moyen	C_{max} (µg/ml)
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Kétorolac	4,3 h	6,16 h	175
	Diclofénac	2,05 h	2,95 h	65
Antibiotiques	Pénicillines	10–20 h	5–25 h	1000–5000
	Céphalosporines	5–15 h	5–30 h	1000–2250
	Tétracyclines	10–20 h	–	125–400
	Fluoroquinolones	3,5–5,5 h	0,25–5 h	100–500
	Monobactams	7,5 h	–	1000
	Carbapénems	2,5–10 h	–	50–100
	Macrolides	40–60 h	–	100-200
Anticorps anti-VEGF	Bévacizumab	4,32 (lapin) 6,7 jours chez l'homme	5,92 h	400
	Ranibizumab	2,88 jours chez le lapin, 7,9 jours chez l'homme	4,03 h	162
	Aflibercept (115 KD)	9–11 jours		
	Brolucizumab (26 KD)	4–5 jours		

AGRÉGATS INSOLUBLES

La formation d'agrégats ou de cristaux solides après la mise en solution de molécules médicamenteuses très hydrophobes conduit à un système qui ralentit la solubilisation du principe actif, ce qui lui assure une «libération» très lente ; c'est le cas de l'acétonide de triamcinolone. Un des risques observés est que les agrégats ou cristaux en contact avec les tissus proches les exposent à un dépassement des seuils de concentrations toxiques à l'endroit où ces agrégats peuvent se déposer [59].

CONJUGAISONS PROTÉIQUES

Pour ce qui concerne les protéines, le couplage avec une immunoglobuline (Ig) permet également d'augmenter le poids moléculaire et la stabilité du complexe, comme c'est le cas pour l'aflibercept, molécule chimérique qui résulte du couplage de fragments des récepteurs solubles au VEGF à une IgG [60]. La demi-vie vitréenne de l'aflibercept est ainsi de 3 à 4 jours alors que celle du ranibizumab est de 2 à 3 jours [61].

■ DISPOSITIFS MÉDICAUX UTILISÉS POUR LES INJECTIONS INTRAVITRÉENNES

SERINGUE PRÉREMPLIE

Les seringues préremplies contiennent la dose de médicament à injecter. Les bulles sont expulsées avec l'excès de médicament et la dose est ajustée en alignant le piston sur la graduation de dose. Le piston est poussé délicatement jusqu'à ce que le plateau de base de sa butée soit aligné avec la graduation correspondant à la dose (0,05 ml) (fig. 13-2).

Les seringues préremplies en verre qui ne nécessitent pas de siliconisation permettent de réduire la population particulaire, et renforcent également la stabilité des produits biologiques sensibles à l'huile de silicone. Ce type de système comprend un cylindre en verre non siliconé et un bouchon recouvert d'une couche «barrière» en polymère, par exemple le PTFE (poly-tétrafluoroéthylène), ce qui assure la lubrification nécessaire. Bien que les seringues préremplies mises sur le marché (médicaments anti-VEGF) ne soient qu'en verre de type I, de nombreuses injections IVT de médicaments ne disposant pas d'AMM pour la voie IVT (antibiotiques, antifongiques, anti-inflammatoires, par exemple) sont administrées avec des seringues en plastique. Les seringues préremplies réduisent les risques infectieux en limitant les manipulations et le transfert du médicament.

SERINGUES «SIMPLES»

Les seringues sont généralement constituées de matériaux tels que le polypropylène, le polycarbonate ou le verre borosilicaté (70 à 80 % de silice, SiO_2 et 7 à 13 % d'anhydride borique). Les seringues couramment utilisées pour les injections IVT sont les seringues *luer-lock* et *slip-luer* de 1 ml. En règle générale, les seringues et les aiguilles sont présentées séparément. Les résumé des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments destinés à être injectés par voie vitréenne ne mentionnent pas la nature de la seringue à utiliser (contrairement à l'aiguille), en dehors de la mention de l'utilisation d'une seringue de haute précision dans le cas de l'utilisation chez un prématuré, même si la Haute autorité de santé (HAS) ne reconnaît pas cette indication.

FLACONS DE MÉDICAMENTS INJECTABLES

Le capuchon en plastique du flacon de produit médicamenteux est retiré et le dessus du flacon est essuyé au moyen d'une lingette imbibée d'un antiseptique. Une aiguille filtrante (par exemple calibre 19 × 1½ in., 5 µm) est fixée à une seringue et la solution est aspirée de manière aseptique dans la seringue à partir du flacon. L'aiguille-filtre est remplacée par l'aiguille qui sera utilisée pour l'injection IVT (par exemple 30 G × ½-in.). La présentation en flacons des médicamenteux pour IVT présente un «trop-plein» (volume excédentaire) qui tient compte des pertes de volume lors de la préparation de la dose [62]. La dose appropriée pour l'administration est généralement 0,050 ml, soit 50 µl chez l'adulte, et 0,020 ml, soit 20 µl chez l'enfant. Le volume maximal sans ponction préalable de vitré est de 100 µl (tableau 13-3).

Principaux médicaments administrés par voie intravitréenne

■ CORTICOÏDES

Les corticoïdes sont des médicaments largement utilisés en ophtalmologie pour traiter diverses maladies inflammatoires, parmi lesquelles des maladies de l'uvée et de la rétine. Au cours des

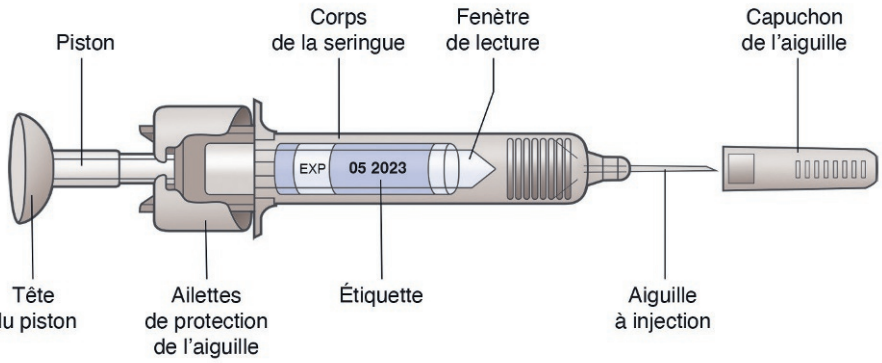


Fig. 13-2 ***Schéma de seringue préremplie.***
Source : Cyrille Martinet.

Tableau 13-3 – Excédents de volume de médicament dans les flacons et seringues de ranibizumab et d'aflibercept.

	Ranibizumab (Lucentis®)		Aflibercept (Eylea®)	
	Volumes disponibles	Volume utilisé	Volumes disponibles	Volume utilisé
Volume du médicament contenu dans une seringue préremplie	0,165 ml	0,05 ml	0,09 ml	0,05 ml
Volume du médicament contenu dans un flacon injectable	0,230 ml		RCP imprécis : « Chaque flacon contient un volume extractible d'au moins 0,1 ml »	

RCP : résumé des caractéristiques du produit.

trois dernières décennies, de nombreuses recherches ont été menées pour évaluer les indications de divers types de stéroïdes dans les maladies vitréorétiniennes. Au-delà de leur efficacité, l'un des enjeux les plus importants pour l'utilisation des corticoïdes est d'en définir les limites en termes de toxicité directe ou indirecte sur les tissus oculaires.

Les corticoïdes sont le traitement de référence des uvéites non infectieuses. Leur administration dans le vitré a été développée pour maximiser la concentration du médicament au contact du tissu cible oculaire sur une période définie et minimiser les effets indésirables systémiques [63]. Les corticoïdes sont aussi indiqués en IVT dans le traitement des œdèmes maculaires diabétiques, secondaires aux occlusions veineuses et au syndrome d'Irvine Gass. Leur administration est cependant associée à un risque accru de cataracte, d'hypertension oculaire, de glaucome et de complications liées à l'injection. Malgré ces effets secondaires, communs à toutes les voies d'administration, la voie IVT offre l'avantage irremplaçable de l'épargne systémique et des effets secondaires qui y sont associés, et évite le freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

DEXAMÉTHASONE

La dexaméthasone présente une puissante activité anti-inflammatoire et immunosuppressive. Il a été démontré que la dexaméthasone permettait de supprimer l'inflammation en inhibant l'œdème, les dépôts de fibrine, les fuites capillaires et la migration phagocytaire de la réponse inflammatoire (voir chapitre 16.2). C'est majoritairement sous la forme d'un implant (Ozurdex®) que la dexaméthasone est administrée dans le vitré (voir chapitres 12 et 16.3).

L'évaluation de la toxicité rétinienne de doses intravitréennes allant de 440 à 4000 µg de dexaméthasone dans les yeux de lapins est plutôt rassurante, même si on peut observer, dès la dose de 440 µg, une activation pathologique des cellules de Müller [64] qui se normalise au bout de 2 jours. Après l'injection de 800 µg de dexaméthasone, on observe une réduction du nombre de cellules rétiniennes. Ces études expérimentales ont servi de base à la définition du profil d'innocuité de la dexaméthasone chez l'homme.

ACÉTONIDE DE TRIAMCINOLONE

On dispose dans le commerce d'une suspension injectable pour usage intramusculaire ou intra-articulaire uniquement, non approuvée pour un usage intraveineux ou intraoculaire.

L'acétonide de triamcinolone est un sel qui présente une forte affinité pour les récepteurs glucocorticoïdes. En interférant avec la cascade inflammatoire, l'acétonide de triamcinolone peut induire la régression de l'exsudation caractéristique des maladies rétiniennes inflammatoires et non inflammatoires. Outre l'injection IVT, il est en pratique administré par les voies suivantes : péribulbaire, sous-ténonienne, sous-conjonctivale, rétrobulbaire et suprachoroïdienne. Il agit principalement en réduisant l'expression des molécules d'adhésion endothéliales [65], tout en présentant également un effet angiostatique et vasoconstricteur. Cependant, le fait qu'il n'ait pas été spécifiquement développé pour une utilisation en ophtalmologie, et le nombre élevé de signalements de toxicité [66] font de l'acétonide de triamcinolone un choix de deuxième ou troisième intention.

Alors que certaines études ont montré que l'administration de 4, 16, 20 et 30 mg d'acétonide de triamcinolone n'avait pas de conséquences histologiques ou électrorétinographiques délétères sur la rétine après 7 mois, d'autres auteurs avec des doses croissantes de 0,5 à 20 mg d'acétonide de triamcinolone en suspension, sans conservateur, ont retrouvé, dès la dose de 4 mg, des lésions rétiniennes importantes localisées au niveau de l'épithélium pigmentaire [67]. Des études comparatives entre les différents corticoïdes et les excipients ont montré que ce sont les glucocorticoïdes les plus hydrophobes qui sont les plus toxiques sur les cellules de l'épithélium pigmentaire et sur les cellules gliales de Müller [68].

Seules quelques études ont évalué la toxicité sous-rétinienne de l'acétonide de triamcinolone, y compris en cas d'« accident chirurgical », sans pouvoir conclure. Il n'est, bien sûr, pas impossible que les excipients présents dans ce type de préparation pharmaceutique, conçu pour une injection dans un autre site anatomique que l'œil, puissent exercer par eux-mêmes une action toxique sur les tissus du segment postérieur. Les deux complications les plus fréquentes sont la cataracte et le glaucome, qui surviennent respectivement dans environ 40 % et 30 % des cas [69]. Des cas d'endophtalmie aseptique mais aussi d'endophtalmie infectieuse (bactérienne et fongique) et de nécrose rétinienne aiguë ont été décrits après injection IVT de triamcinolone. Les signes inflammatoires larvés peuvent retarder le diagnostic et la mise en route d'un traitement adapté. Il faut y penser en cas de réaction paradoxale après injection d'acétonide de triamcinolone.

Dans le cadre de la mise sur le marché de spécialités de triamcinolone (Triesence®, Xipere®), évaluées aux États-Unis, pour injection IVT, on dispose d'études pharmacocinétiques. À la suite d'une administration IVT unique, les pics de concentration de triamcinolone dans l'humeur aqueuse (site d'élimination), après injection de l'une de ces spécialités, varient de 2151 à 7202 ng/ml, la demi-vie est de 76 à 635 heures et l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations de 231 à 1911 $ng.ml^{-1}.h$. Dans des yeux non vitrectomisés, la demi-vie d'élimination moyenne est de 18,7 ± 5,7 jours. Les concentrations de triamcinolone dans le plasma sont, au 7e jour, non quantifiables.

La France ne dispose pas, contrairement aux États-Unis et à divers pays européens, de suspensions injectables d'acétonide de triamcinolone, spécifiquement préparées et approuvées pour une utilisation intraoculaire. La commercialisation d'une

spécialité voisine, Trivaris® (Allergan), solution à 80 mg/ml, a été arrêtée en 2016.

L'intérêt de ces formulations d'acétonide de triamcinolone dédiées à l'ophtalmologie est l'absence d'excipients toxiques et une calibration de la taille des cristaux qui permettrait de mieux en contrôler la pharmacocinétique. Cependant, quand la taille des cristaux se réduit, la durabilité de l'effet se réduit également, limitant l'intérêt de ces formulations.

■ ANTIBIOTIQUES

L'administration intravitréenne permet de s'affranchir des barrières pariétales et hémato-oculaires en délivrant directement et immédiatement les antibiotiques à concentration efficace dans le vitré, ce qui en fait la voie d'administration de choix dans le traitement antibiotique d'urgence des infections intraoculaires [70]. L'endophtalmie postopératoire après chirurgie de la cataracte est la principale indication de l'injection IVT d'antibiotiques, même si, dans de nombreux cas, il n'y a pas eu d'isolement de micro-organisme et donc d'antibiogramme permettant de répondre de manière ciblée à l'infection. L'endophtalmie à *Streptococcus pneumoniae* est cliniquement la plus sévère, la plus difficile à traiter, et présente un risque élevé de perte fonctionnelle à court terme, d'éviscération ou d'énucléation. Une autre indication importante est l'uvéite virale du segment postérieur qui est généralement traitée par des injections systémiques ou IVT d'aciclovir, de valaciclovir et de ganciclovir. Chaque médicament anti-infectieux injecté par voie IVT peut potentiellement présenter une toxicité rétinienne.

Certains auteurs ont proposé une table comparative des doses tolérées de quelques-uns des médicaments susceptibles d'être administrés par voie intravitréenne (tableau 13-4).

AMINOSIDES

L'amikacine a été l'un des médicaments les plus couramment utilisés dans le traitement des endophtalmies. On sait aujourd'hui que les aminosides (ou aminoglycosides) présentent un risque neurotoxique élevé qui s'exerce également sur la rétine. Des études in vitro sur des rétines isolées montrent à l'électrorétinographie que l'onde b est réduite en amplitude en présence d'une faible dose (1 mg/ml) de gentamicine et abolie à forte dose (10 mg/ml) [71]. Des études comparables, in vivo, montrent que l'administration intraoculaire de gentamicine élimine l'onde b et réduit l'amplitude de l'onde c. L'histopathologie confirme une dégradation diffuse des différentes structures.

De la même manière, pour l'amikacine, une étude chez l'animal a révélé une toxicité rétinienne se manifestant par la présence de macrophages dans l'espace sous-rétinien, une désorganisation des segments extérieurs et de l'épithélium pigmentaire, et des discontinuités dans la membrane de Bruch après répétition d'une injection IVT de 400 µg d'amikacine [72]. L'évaluation comparative de la toxicité des aminosides (tobramycine, amikacine, nétilmicine et kanamycine) après injection IVT chez le lapin à des doses allant de 100 à 3000 µg confirme la toxicité de chacun de ces antibiotiques pour la rétine. Cependant, une certaine gradation dans les manifestations toxiques permet de définir un ordre de dangerosité (du plus toxique au moins toxique) : gentamicine > nétilmicine = tobramycine > amikacine = kanamycine [73]. Toutes ces démonstrations ont conduit les ophtalmologistes à rechercher d'autres antibiotiques pouvant cibler les bactéries à Gram négatif (BGN) pour les injections IVT. Actuellement, l'injection IVT d'aminosides garde de rares indications, principalement en cas d'infection à germes à Gram négatif résistants aux céphalosporines et chez les patients allergiques aux céphalosporines. Habituellement, l'amikacine est utilisée en injection IVT à la dose de 0,4 mg/0,1 ml et il est conseillé de placer le patient en position assise immédiatement après l'injection pour limiter la sédimentation des aminosides sur l'aire maculaire.

Tableau 13-4 – Posologie des antibiotiques en ophtalmologie, selon la voie d'administration.

Médicament	Voie topique	Voie sous-conjonctivale	Voie intravitréenne
Amikacine	10 mg/ml	25 mg	400 µg
Céfazoline	50 mg/ml	100 mg	2250 µg
Ceftazidime	50 mg/ml	100 mg	2000 µg
Ceftriaxone	50 mg/ml		
Clindamycine	50 mg/ml	15–50 mg	1000 µg
Gentamicine	8–15 mg/ml	10–20 mg	100–200 µg
Imipénem	5 mg/ml		
Pénicilline G	100 000 UI/ml	0,5-1 × 10^6 UI	300 UI
Pipéracilline	12,5 ng/ml	100 mg	
Tobramycine	8–15 mg/ml	10–20 mg	
Vancomycine	20–25 mg/ml	25 mg	1000 µg

CÉPHALOSPORINES

Les céphalosporines de 3e génération disposent du spectre d'action des céphalosporines de 1re et 2e génération (Gram positif), étendu aux BGN. Les céphalosporines agissent sur les bactéries comme toutes les β-lactamines en inhibant l'élaboration de la paroi bactérienne par interférence avec la synthèse du peptidoglycane. La ceftazidime est bactéricide contre la majorité des BGN, incluant *Pseudomonas aeruginosa* (bacille pyocyanique) ; elle est donc apparue comme une bonne alternative aux aminosides pour le traitement des endophtalmies à BGN. Après injection IVT à des primates, la demi-vie de la ceftazidime est respectivement de 20,4 heures dans des yeux non opérés, 5,2 heures dans des yeux vitrectomisés et 3,1 heures dans des yeux «siliconés». Les concentrations maximales d'humeur aqueuse de ceftazidime sont respectivement de 64,6–260,0 et 1176,3 µg/ml dans des yeux non opérés, des yeux vitrectomisés et des yeux siliconés [74]. Toujours chez le singe, aucune toxicité à la dose couramment utilisée de 2,25 mg de ceftazidime n'a été montrée. D'autres travaux ont montré que la ceftazidime était bien tolérée par la rétine de lapins vitrectomisés [75]. Cependant, elle pourrait être relativement plus toxique si l'œil est siliconé. Sur la base de ces données, on utilise la ceftazidime par voie intravitréenne à des doses allant jusqu'à 2,25 mg pour le traitement des endophtalmies (tableau 13-5).

VANCOMYCINE

La vancomycine reste l'antibiotique de choix dans le traitement d'une majorité d'endophtalmies, ciblant les micro-organismes à Gram positif hautement pathogènes, comme les streptocoques et les staphylocoques. Le pneumocoque, *S. pneumoniae*, est habituellement sensible à la vancomycine, à la pénicilline, à la ceftriaxone et aux fluoroquinolones. Dans les pays occidentaux,

Tableau 13-5 – Modalités de préparation des antibiotiques pour injection intravitréenne (IVT).

Modalités de préparation des antibiotiques pour IVT	Spécialité utilisée	Vancomycine Vancocin®	Ceftazidime Fortum®	Amikacine Amiklin®
Préparation injectée en IVT *après ponction* de vitré à visée bactériologique et hypotonisante	Concentration finale	1 mg/1 ml	20 mg/1 ml	5 mg/1 ml
	Volume injecté en IVT	100 µl	100 µl	80 µl
	Quantité totale d'antibiotique injectée	1 mg	1 mg	0,4 mg
	Dilution	1 fl. de 500 mg dans 50 ml de NaCl 0,9 %	1 fl. de 1000 mg dans 50 ml de NaCl 0,9 %	1 fl. de 250 mg dans 50 ml de NaCl 0,9 %
Préparation injectée en IVT *sans ponction* de vitré à visée bactériologique et hypotonisante	Concentration finale	2 mg/1 ml	40 mg/1 ml	10 mg/1 ml
	Volume injecté en IVT	50 µl	50 µl	40 µl
	Quantité totale d'antibiotique injectée	1 mg	2 mg	0,4 mg
	Dilution	1 fl. de 500 mg dans 25 ml de NaCl 0,9 %	1 fl. de 1000 mg dans 25 ml de NaCl 0,9 %	1 fl. de 250 mg dans 25 ml de NaCl 0,9 %

D'après chapitre 15.2.

la plupart des séries de cas signalent une susceptibilité de 100 % à la vancomycine. Cependant, en Inde, certains isolats de *S. pneumoniae* ont montré une résistance à la vancomycine. Bien que les fluoroquinolones, telles que la lévofloxacine et la moxifloxacine, soient largement utilisées dans le traitement ou la prophylaxie de l'endophtalmie, certaines souches de *S. pneumoniae* sont résistantes à ces traitements. La vancomycine doit donc être considérée comme l'antibiotique intravitréen de première ligne dans le traitement de l'endophtalmie à *S. pneumoniae*.

La vancomycine est administrée par voie intravitréenne à la dose de 1 mg dans 0,1 ml. Compte tenu de son élimination assez rapide, il est conseillé, dans les ophtalmies, de réitérer les injections IVT toutes les 48 heures. Des études animales in vivo n'ont montré aucun effet toxique de cet antibiotique [76], sauf dans un œil siliconé. Après injection IVT à des primates, la demi-vie de la vancomycine dans l'humeur aqueuse des yeux normaux, vitrectomisés et remplis d'huile de silicone est respectivement de 29,4, 21,1 et 6,8 heures. Les concentrations maximales d'humeur aqueuse de vancomycine des yeux vitrectomisés et remplis d'huile de silicone sont de 151,4, 205,6 et 543,5 µg/ml, respectivement, largement au-delà des concentrations bactéricides à l'égard des Cocci à Gram positif.

QUINOLONES

La toxicité oculaire des quinolones a été étudiée lors de l'antibioprophylaxie en chirurgie oculaire. En ce qui concerne l'utilisation intravitréenne, la ciprofloxacine n'a pas été associée à une toxicité aux niveaux thérapeutiques de 100 à 500 µg chez les lapins, et des lésions rétiniennes importantes n'ont été observées qu'à la dose de 2 mg [77]. Les quinolones de 4e génération, moxifloxacine et gatifloxacine, peuvent être utiles en clinique. L'expérience clinique dans les études de toxicité rétinienne a révélé que la dose recommandée pour l'injection intracamérulaire de ciprofloxacine est inférieure à 25 µg. Chez l'homme, les injections IVT de ciprofloxacine 100 µg, d'ofloxacine 50 µg/ml, de trovafloxacine 25 µg, de moxifloxacine 160 µg/0,1 ml et de péfloxacine 200 µg/0,1 ml sont considérées comme non toxiques pour la rétine [78].

■ ANTIFONGIQUES

Les infections fongiques peuvent provoquer une endophtalmie grave et de mauvais pronostic [79]. Rares après chirurgie ou IVT, elles succèdent plus souvent à des traumatismes ou se produisent sur des terrains immunodéprimés.

Les endophtalmies à *Candida* ont démontré une sensibilité à l'amphotéricine B intravitréenne, au fluconazole oral et au voriconazole (oral ou intravitréen) ; cependant, les concentrations d'amphotéricine B par voie intraveineuse n'atteignent pas les concentrations thérapeutiques souhaitables dans le vitré. Le voriconazole s'est révélé supérieur au fluconazole à l'égard de *C. glabrata* et *C. krusei*. Pour les souches résistantes aux azolés, il est recommandé d'utiliser l'amphotéricine B liposomale 3 à 5 mg/kg par voie intraveineuse quotidiennement, avec ou sans flucytosine orale 25 mg/kg 4 fois par jour. L'administration d'antifongiques dans la cavité vitréenne peut compléter une administration systémique. Il est possible d'effectuer une injection IVT d'amphotéricine 5 à 10 µg/0,1 ml ou de voriconazole 100 µg/0,1 ml tous les 3 jours [80].

En ce qui concerne l'endophtalmie à *Aspergillus*, on recommande le voriconazole par voie orale ou intraveineuse, avec une injection IVT de voriconazole ou d'amphotéricine B/désoxycholate (Fungizone®). En réalité, ces recommandations américaines pourraient laisser place à une recommandation mettant en jeu une formulation liposomale d'amphotéricine B (Ambisome®). L'utilisation d'une suspension liposomale d'amphotéricine B qui permet de ne pas exposer la choriorétine au désoxycholate de sodium, doué de propriétés détergentes délétères, renforce la tolérance de l'antifongique, y compris après injections multiples [81]. L'amphotéricine B a été traditionnellement utilisée pour le traitement soit par voie systémique, soit par voie intravitréenne, généralement injectée à des doses variant de 1 à 50 µg. Dans une étude portant sur l'application de doses croissantes de 10, 20, 30 à 50 µg, les trois doses supérieures d'amphotéricine B sont associées à divers degrés de toxicité rétinienne. L'injection IVT d'amphotéricine B à la dose de 5 ou 10 µg reste une option thérapeutique appropriée pour les patients atteints de mycoses sévères comme l'endophtalmie à *Aspergillus* ou à *Candida* (fig. 13-3 et tableau 13-6).

Une alternative à l'amphotéricine B est l'utilisation du fluconazole. Une étude in vitro n'a montré aucune toxicité lors d'une exposition à 20 µg/ml de fluconazole. Une seule injection IVT

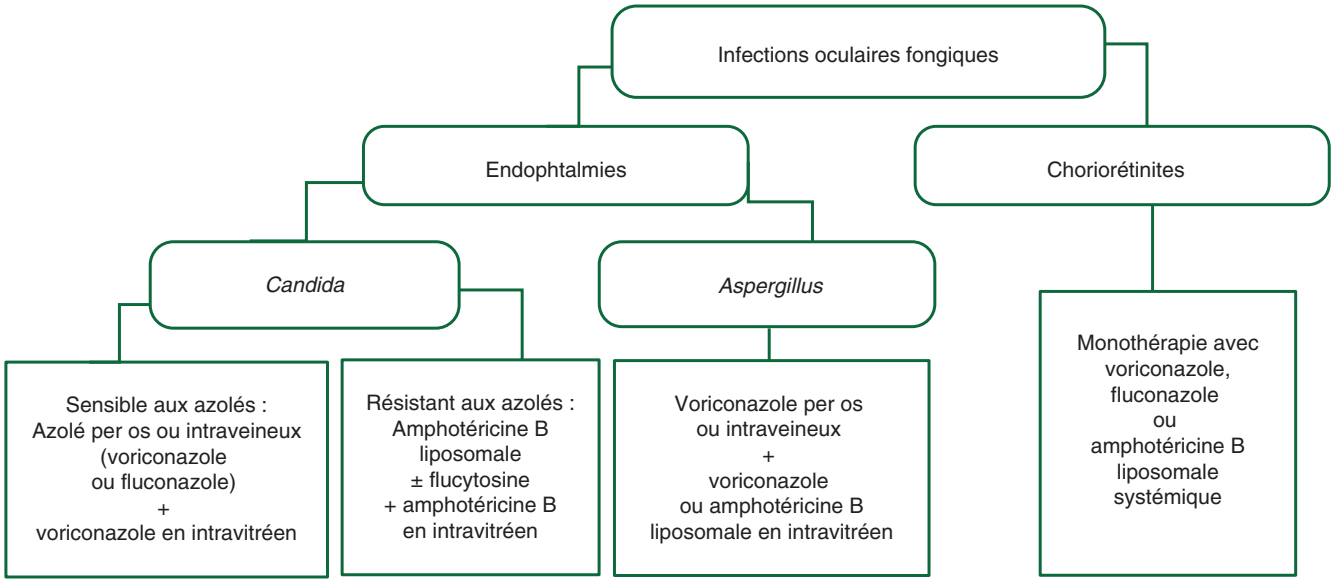


Fig. 13-3 ***Algorithme de prise en charge médicale des endophtalmies fongiques.***
D'après Haseeb AA, et al. Fungal endophthalmitis : a comprehensive review. J Fungi (Basel) 2021 ; 7(11) : 996.

Tableau 13-6 – Options pour le traitement des endophtalmies fongiques.

Fluconazole systémique	800 mg (12 mg/kg) puis 400–800 mg (6–12 mg/kg) par jour
Voriconazole systémique	400 mg (6 mg/kg) par voie IV 2 fois par jour pour 2 prises, puis 300 mg (4 mg/kg) par voie IV ou PO 2 fois par jour
Amphotéricine liposomale B	3 à 5 mg/kg par jour par voie IV, avec ou sans flucytosine PO 25 mg/kg 4 fois par jour
Amphotéricine B Intravitréenne	5–10 µg/0,1 ml
Voriconazole intravitréen	100 µg/0,1 ml

de fluconazole à une concentration de 100 g/ml a provoqué des modifications rétiniennes traduisant une toxicité avec désorganisation des segments externes des photorécepteurs. En clinique, l'injection IVT de fluconazole (10 µg/0,1 ml) peut être considérée comme sûre.

Les dérivés azolés, dont le voriconazole et le posaconazole, ont montré, tant dans les études de laboratoire que dans l'expérience clinique, de très bons profils de sécurité. Ils présentent peu d'effets secondaires. Le voriconazole ne provoque pas de dommage rétinien. L'électrorétinogramme (ERG) ou les études histologiques sont rassurants lorsque la concentration intravitréenne est de 25 µg/ml. Néanmoins, lorsque la concentration de voriconazole atteint 50 électrorétinogramme g/ml, des foyers de nécrose rétinienne sont observés, mais sans changement de l'ERG. Sur une endophtalmie fongique documentée en culture, le voriconazole, administré à raison de 50 µg/0,1 ml, soit une concentration finale de 12,50 µg/ml dans le volume vitréen, permet de juguler l'infection. Aucun signe de toxicité rétinienne n'est observé : un succès anatomoclinique est enregistré dans 60 % des cas, et 60 % des patients ont une acuité visuelle finale permettant, au moins, de compter les doigts [82].

ANTIVIRAUX

Les rétinites et uvéites virales peuvent nécessiter le recours à un traitement antiviral intravitréen. Les virus rencontrés sont le virus de l'herpès simplex HSV-1 (cause la plus fréquente de nécrose rétinienne aiguë avec encéphalite à HSV) et HSV-2, le virus varicelle zona (VZV), le virus d'Epstein-Barr (EBV), également connu sous le nom de HHV-4 (herpès virus humain 4), le cytomégalovirus (CMV) ou HHV-5 [83].

Les antiviraux sont le pilier du traitement des atteintes virales du segment postérieur. La prescription d'un antiviral per os à la suite d'une perfusion (dose de charge) est la norme. Toutefois, l'administration par injections IVT est justifiée en cas de rétinite sévère ou d'échec de traitement antiviral systémique, lié ou non à une immunosuppression.

Le pilier du traitement de la rétinite à CMV est le traitement de l'immunodéficience. Dans le contexte du VIH/sida, l'initiation de la multithérapie ou la vérification de la résistance aux antiviraux si le nombre de $CD4^+$ est faible malgré la multithérapie est un aspect de la prise en charge. Chez les patients immunodéprimés iatrogènes, l'immunosuppression doit être minimisée, autant que possible. Étant donné que la rétinite à CMV se rencontre principalement chez les patients atteints de sida, l'utilisation de la multithérapie pour traiter l'infection par le VIH réduit la progression de la rétinite à CMV et l'incidence de la perte visuelle subséquente. Le traitement anti-CMV peut être interrompu chez les patients présentant une récupération immunitaire soutenue jusqu'à une numération de $CD4^+ \geq 100$ cellules/µl.

Les antiviraux tels que le ganciclovir, le valganciclovir, le cidofovir et le foscarnet sont utilisés dans le traitement de la rétinite à CMV, car ces antiviraux inhibent de manière compétitive la polymérase de l'ADN du CMV. Dans la mesure où la rétinite à CMV est la manifestation d'une maladie systémique, le traitement antiviral doit d'abord être administré par voie systémique. Des études relatives aux complications oculaires du sida ont démontré que la mortalité était significativement augmentée chez les patients atteints de rétinite à CMV, si la rétinite à CMV est traitée seulement localement par des injections IVT.

GANCICLOVIR

Le ganciclovir est un analogue synthétique de la 2′-désoxyguanosine, qui inhibe la réplication des herpès virus tant in vitro qu'in vivo. Les virus humains sensibles incluent le CMV, les HSV-1 et HSV-2, les HHV-6, HHV-7, HHV-8, l'EBV, le VZV et le virus de l'hépatite B. Les études cliniques ont été limitées à l'évaluation de l'efficacité chez des patients atteints d'une infection à CMV.

Dans les cellules infectées par le CMV, le ganciclovir est initialement phosphorylé en ganciclovir monophosphate par la protéine kinase virale UL97. Une phosphorylation ultérieure sous l'effet de plusieurs kinases cellulaires produit du ganciclovir triphosphate, qui subit ensuite un métabolisme intracellulaire lent. Ce mécanisme a été mis en évidence dans des cellules infectées par HSV et CMV, avec des demi-vies respectives de 18 et 6-24 heures après l'élimination du ganciclovir extracellulaire. Comme la phosphorylation est largement dépendante de la kinase virale, la phosphorylation du ganciclovir se produit préférentiellement dans les cellules infectées par le virus.

L'activité virostatique du ganciclovir résulte de l'inhibition de la synthèse de l'ADN viral, d'une part, par inhibition compétitive de l'incorporation par l'ADN polymérase du désoxyguanosine-triphosphate dans l'ADN et, d'autre part, par incorporation de ganciclovir triphosphate dans l'ADN viral, provoquant l'arrêt ou le ralentissement drastique de l'élongation de l'ADN viral.

Le ganciclovir est couramment utilisé dans le traitement antiviral de l'infection à CMV. Des doses de ganciclovir jusqu'à 200 µg/0,1 ml semblent être sans danger pour des injections IVT réitérées dans les yeux de lapin après une vitrectomie et l'insertion d'huile de silicone. En clinique, le ganciclovir intravitréen 2 à 4 mg/0,1 ml est habituellement efficace dans le traitement de la rétinite herpétique nécrosante chez les patients immunocompétents, et dans la rétinite à CMV en cas d'immunodéficience.

Dans les yeux non vitrectomisés, le ganciclovir à des doses de 1300 µg induit des lésions rétiniennes sévères ; à une dose plus faible de 200 µg, il ne cause que des dommages fonctionnels mineurs caractérisés par des changements dans l'onde b de l'ERG chez le lapin [84]. Semblable à d'autres types d'anti-infectieux, le ganciclovir induit également des cas sporadiques d'infarctus maculaire. Le ganciclovir a été administré de manière réitérée en intravitréennes à des doses variant de 400 µg à 5 mg [85].

FOSCARNET

Le foscarnet est un dérivé antiviral de l'acide phosphonique utilisé pour traiter les infections à virus de l'herpès, y compris le CMV et le virus de l'herpès simplex de types HSV-1 et HSV-2. C'est un agent antiviral à large spectre qui inhibe in vitro, à des concentrations n'affectant pas la croissance cellulaire normale, tous les virus humains connus du groupe herpès (HSV-1 et HSV-2, HSV-6, VZV, EBV et CMV) et certains rétrovirus, y compris le VIH. Le foscarnet inhibe également in vitro l'ADN polymérase virale du virus de l'hépatite B. Il exerce son activité antivirale par inhibition directe de l'ADN polymérase virale spécifique et de la transcriptase inverse à des concentrations qui n'affectent pas les ADN polymérases cellulaires. Le foscarnet ne nécessite pas d'activation (phosphorylation) par la thymidine kinase (TK) ou d'autres kinases. Il est habituellement utilisé par voie intraveineuse, mais on dispose de quelques rapports relatifs à l'injection IVT dans le traitement de la rétinite à CMV. Le foscarnet intravitréen 2,4 mg/0,1 ml a été utilisé avec succès pour traiter les rétinites nécrosantes à HSV et VZV. Des corticoïdes topiques ou intravitréens peuvent être ajoutés au régime thérapeutique en cas d'inflammation importante, de vitrite sévère, de décollement séreux de la rétine, et de rétinite ou de vascularite impliquant la macula. Le foscarnet intravitréen semble être une alternative lorsque les autres médicaments anti-CMV administrés par voie intraveineuse ne sont pas bien tolérés [86]. Lorsqu'on compare expérimentalement chez le lapin la pharmacocinétique du ganciclovir intravitréen (196 et 800 µg) et celle du foscarnet (960 µg), on observe que les deux posologies de ganciclovir produisent des concentrations rétiniennes supérieures à la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la plupart des isolats humains de CMV pendant plus de 60 heures, alors que les concentrations rétiniennes de foscarnet sont plus faibles que la CMI à l'égard du CMV à la 36e heure après l'administration du médicament. Ces résultats suggèrent que l'administration intravitréenne du ganciclovir présente un meilleur profil pharmacocinétique que le foscarnet pour le traitement de la rétinite à CMV, et nécessite une moindre fréquence d'injections [87].

FOMIVIRSEN

Le fomivirsen sodique a été le premier oligonucléotide antisens dont la commercialisation a été approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) en 1998. Ce 21-mer phosphorothioate oligodésoxynucléotide (qui contient un motif CpG à son extrémité 5′) était destiné au traitement de patients atteints de rétinite à CMV. La cible était l'ARNm du CMV dont la transcription était bloquée par mécanisme antisens. Le médicament, mis sur le marché en 1999, a été retiré 3 ans plus tard, semble-t-il en raison de la diminution considérable des cas de rétinite à CMV, en raison du succès des trithérapies anti-VIH.

CIDOFOVIR

Le cidofovir ou hydroxy-phosphonyl-méthoxypropyl-cytosine est un puissant inhibiteur de la prolifération du CMV in vitro. Il supprime la réplication du CMV par inhibition sélective de la synthèse de l'ADN viral. Il inhibe sélectivement les ADN polymérases HSV-1, HSV-2 et CMV par le cidofovir diphosphate, métabolite intracellulaire actif du cidofovir. Ce métabolite inhibe les polymérases virales à des concentrations 8 à 600 fois plus faibles que celles nécessaires pour inhiber les diverses ADN polymérases cellulaires humaines. L'incorporation du cidofovir dans l'ADN viral entraîne une réduction de la synthèse de cet ADN. Le cidofovir pénètre dans les cellules par endocytose en phase liquide et il est phosphorylé en cidofovir monophosphate (CMP), puis en cidofovir diphosphate (CDP). Les effets antiviraux prolongés du cidofovir sont liés à la demi-vie de ses métabolites ; le CDP persiste à l'intérieur des cellules avec une demi-vie de 17 à 65 heures. Une seule injection IVT de cidofovir empêche, sur un modèle de lapin, la progression de la rétinite à HSV-1 pendant une période presque 10 fois plus longue qu'avec une seule injection IVT de ganciclovir [88]. Aucun signe de toxicité rétinienne n'a été retrouvé (aux doses < 100 µg par œil) après injection IVT chez le lapin et le singe [89]. Des études cliniques de phase I/II ont montré qu'une seule injection IVT de 20 µg de cidofovir était sûre et efficace contre la rétinite à CMV dans l'œil humain pendant une durée médiane de 55 jours. À des doses plus élevées (40–100 µg/œil), cependant, le médicament provoque une hypotonie oculaire irréversible dans 33 % (à 40 µg) et 100 % (à 100 µg) des cas [90]. Le cidofovir peut être détecté dans le vitré plus de 4 mois après l'injection [91]. En France, il n'est plus accessible dans le cadre d'une AMM (Vistide®), mais d'une autorisation d'accès compassionnel.

ANTIMÉTABOLITES ET MÉDICAMENTS ANTINÉOPLASIQUES

5-FLUOROURACILE

Le 5-FU est un antimétabolite puissant qui inhibe la prolifération des fibroblastes intraoculaires, notamment au sein de l'épithélium pigmentaire dans des modèles animaux et des études in vitro. Le 5-FU est converti (par phosporylation) à l'intérieur de la cellule en nucléotides de fluoropyrimidine qui agissent en bloquant la synthèse de l'ADN grâce à l'inhibition de la thymidylate synthétase et diminuent le fonctionnement de l'ARN en raison de l'incorporation des métabolites du 5-FU dans les ARN synthétisés [92]. Chez l'homme, le 5-FU a été utilisé sans succès pour inhiber la prolifération vitréorétinienne en adjuvant de la chirurgie du décollement de rétine. Si le 5-FU s'est avéré non toxique sur la rétine saine, il peut présenter des risques dans des yeux siliconés [93].

MÉTHOTREXATE

Le méthotrexate (MTX) est un agent anticancéreux utilisé pour traiter une variété d'affections malignes. Il se lie réversiblement à la dihydrofolate réductase et l'inhibe, ce qui bloque la synthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines. Le MTX intravitréen s'est avéré être un traitement efficace pour diverses maladies intraoculaires. Les indications les plus fréquentes sont les lymphomes intraoculaires et les uvéites [94, 95]. La toxicité oculaire d'une polychimiothérapie intravitréenne, composée de 3 cycles d'injections en série de MTX (400 µg aux jours 1, 4 et 6), une injection unique de 5-FU (500 µg au jour 2) et de dexaméthasone (500 µg au jour 7), a été évaluée sur des lapins au moyen d'un ERG. Des fluctuations des amplitudes des ondes a et b ont été observées, mais un rétablissement complet a été noté, sans différence statistiquement significative dans la moyenne des amplitudes des ondes a et b entre les yeux traités et les yeux témoins en fin de cycle [96]. Les examens histopathologiques ont confirmé les résultats des ERG, ne montrant aucun dommage au niveau des photorécepteurs ou du nerf optique. Les effets indésirables du MTX intraoculaire sont l'épithéliopathie cornéenne et l'endophtalmie stérile et, moins fréquemment, l'hémorragie intravitréenne. Une injection IVT unique de MTX (200 ou 400 µg) n'a entraîné aucun effet indésirable.

MELPHALAN

Le melphalan, ou L-sarcolysine, est une moutarde azotée, la dichloro-éthyl-phénylalanine. C'est un agent alkylant cytostatique empêchant la réplication de l'ADN. Par ses deux groupements alkylés, le melphalan établit des liaisons covalentes stables avec les groupements nucléophiles des deux brins d'ADN, empêchant la division cellulaire. Le melphalan a été utilisé dans des cas de rétinoblastome avancé, injecté par voie intravitréenne et dans l'artère ophtalmique [97]. Chez l'homme, l'injection IVT de melphalan pour le rétinoblastome permet de préserver plus de 50 % des yeux atteints, mais près de la moitié des yeux sauvés ont néanmoins dû être énucléés à terme. On n'a pas observé d'effets secondaires graves, comme la dissémination extraoculaire de cellules tumorales en lien avec l'injection intravitréenne [98]. Des investigateurs japonais ont mis au point une technique permettant d'administrer la chimiothérapie au niveau de l'orbite en obstruant temporairement l'artère carotide en aval de l'artère ophtalmique, ce qui permet de limiter les effets systémiques.

ANTICORPS MONOCLONAUX

Le tableau 13-7 fournit des informations sur le mécanisme d'action, les indications et le statut réglementaire des anticorps monoclonaux.

ANTI-VEGF

Divers médicaments anti-VEGF sont actuellement disponibles en France :

- le ranibizumab, fragment d'anticorps monoclonal humanisé contre le VEGF (Lucentis®, disponible depuis 2007). La FDA a validé en septembre 2021 le premier biosimilaire de ranibizumab (Byooviz®, SB11) dont le médicament princeps est Lucentis®, mais qui n'est pas encore autorisé en France ;
- l'aflibercept, protéine de fusion composée de fragment des domaines extracellulaires des récepteurs du VEGF (Eylea®, disponible depuis 2013) ;
- le bévacizumab (Avastin®) ;
- le brolucizumab (Beovu®) Fragment scFv d'un anticorps humanisé contre le VEGF. Ce médicament dispose d'une AMM européenne depuis 2020. Sa commercialisation, autorisée en France en octobre 2020, ne concerne que la seule indication du traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique.

Le ranibizumab et l'aflibercept disposent d'une AMM, le bévacizumab et le brolucizumab disposent d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU). À ce jour, aucune étude n'a démontré la supériorité d'un médicament sur l'autre dans l'une des formes cliniques de la DMLA exsudative (voir chapitre 19). La comparaison des différents médicaments anti-VEGF est un élément important de la compréhension des différentes stratégies thérapeutiques [99, 100].

Selon la Haute autorité de santé, le choix entre les anti-VEGF (ranibizumab [Lucentis®], aflibercept [Eylea®] et brolucizumab [Beovu®]) et Ozurdex® [dexaméthasone en implant intravitréen]) dans le traitement de première intention chez les patients pseudophakes reste à l'appréciation de l'ophtalmologiste qui tiendra compte des caractéristiques ophtalmologiques de l'œil traité (antécédent de glaucome ou d'hypertonie oculaire, statut du cristallin [phake ou pseudophake], antécédent de vitrectomie), du stade de la rétinopathie diabétique, des antécédents cardio-cérébro-vasculaires, de l'âge du patient et de ses capacités d'observer le traitement.

Le faricimab est une molécule recombinante qui neutralise le VEGF et l'angiopoïétine 2, il est en fin d'évaluation clinique et sera probablement approuvé en France prochainement (voir chapitre 19).

Tableau 13-7 – Anticorps monoclonaux utilisés en 2022 et en cours d'étude dans le traitement des maladies oculaires.

Nom du médicament	Spécialité	cible	Composition de l'anticorps	Indications actuelles	Statut EMA ANSM
Adalimumab	Humira®	TNF-α	Humain	Uvéite antérieure chronique non infectieuse chez les enfants et les adolescents à partir de 2 ans, uvéite et maladies inflammatoires	Hors AMM
Aflibercept	Eylea®	VEGF	Protéine de fusion composée des fragments des domaines extracellulaires des récepteurs de types 1 et 2 du VEGF humain fusionnés au fragment Fc de l'IgG1 humaine	Forme néovasculaire (humide) de la DMLA Baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une OBVR ou à une OVCR Baisse d'acuité visuelle due à l'OMD Baisse d'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne myopique	AMM
Bévacizumab	Avastin®	VEGF-A	Humanisé	Forme néovasculaire (humide) de la DMLA	RTU
Brolucizumab	Beovu®	VEGF	scFV, petit anticorps ne contenant que les parties liant le VEGF-A (26 KD)	Forme néovasculaire (humide) de la DMLA Baisse d'acuité visuelle due à l'OMD	AMM Europe RTU en France
Étanercept	Enbrel®	TNF-α	Protéine recombinante dimérique	Uvéite et maladies inflammatoires	Hors AMM
Infliximab	Remicade®	TNF-α	Chimérique	Uvéite et maladies inflammatoires	Hors AMM
Ranibizumab	Lucentis®	VEGF-A	Fragment d'anticorps	Forme néovasculaire (humide) de la DMLA Baisse visuelle due à l'OMD Rétinopathie diabétique proliférante Baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une OBVR ou une OVCR Baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne	AMM
Rituximab	Mabthéra®	CD20	Chimérique	Lymphome et maladies inflammatoires	Hors AMM

AMM : autorisation de mise sur le marché ; ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ; DMLA : dégénérescence maculaire liée à l'âge ; EMA : European Medicines Agency ; OBVR : occlusion de branche veineuse rétinienne ; OMD : œdème maculaire diabétique ; OVCR : occlusion de la veine centrale de la rétine ; RTU : recommandation temporaire d'utilisation ; TNF : facteur de nécrose tumorale ; VEGF : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.

ANTI-TNF-α – ÉTANERCEPT, INFLIXIMAB, ADALIMUMAB

Ces trois anticorps monoclonaux présentent des propriétés utilisées dans le traitement des uvéites et d'autres maladies inflammatoires oculaires [101]. Bien que l'infliximab et l'étanercept aient été principalement administrés par voie systémique, les anti-TNF-α peuvent être utilisés par voie intraoculaire pour la prise en charge de maladies inflammatoires et angiogéniques intraoculaires graves.

Des injections IVT d'infliximab ont entraîné des réactions inflammatoires et des hypertonies sévères. Le profil de sécurité des injections IVT de différentes doses d'adalimumab chez le lapin a permis de valider un limite de tolérance avec 0,50 mg d'adalimumab ; alors que l'injection de 1 mg d'adalimumab induit des modifications inflammatoires, des lésions histopathologiques et des altérations significatives de l'ERG [102]. En résumé, la plupart des études suggèrent un profil de toxicité rétinienne dose-dépendante pour les anticorps monoclonaux anti-TNF-α intravitréens. Il n'est pas recommandé de les injecter en IVT.

Les effets toxiques neuro-ophtalmologiques de l'infliximab, de l'adalimumab et de l'étanercept se traduisent par une neuropathie du nerf optique antérieur ou une paralysie du nerf oculomoteur, et plus de 15 cas de névrite optique ont été rapportés.

ANTI-CD20 – RITUXIMAB, DACLIZUMAB, ÉFALIZUMAB, ALEMTUZUMAB

Le rituximab, le daclizumab, l'éfalizumab et l'alemtuzumab ont révélé des résultats positifs dans des études animales et cliniques précoces, et peuvent représenter des thérapies adjuvantes utiles pour les lymphomes oculaires ou certaines pathologies inflammatoires oculaires.

Le rituximab (Mabthera®) est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain ; il s'agit d'une immunoglobuline glycosylée associant d'une part les régions constantes d'une IgG1 humaine et d'autre part les régions variables des chaînes légères et lourdes d'origine murine dirigées contre l'antigène du *cluster* de différenciation 20 (CD20). Son emploi a été approuvé pour le traitement des lymphomes non hodgkiniens (folliculaire, à cellules B), la polyarthrite rhumatoïde, la leucémie lymphoïde chronique, et la granulomatose avec polyangéite (GPA, maladie de Wegener) et la polyangéite microscopique (PAM) sévères et actives. Le rituximab n'est pas autorisé pour le traitement des états inflammatoires de l'œil, mais sa pharmacocinétique a été étudiée, montrant qu'une fois injecté par voie intravitréenne à des doses allant jusqu'à 1 mg, on n'observait pas de lésion rétinienne chez des lapins, ni de signes cliniques de toxicité sur une petite série de 5 malades [103]. Ces éléments peuvent rassurer quant à la sécurité du rituximab pour une injection IVT dans le traitement de localisations uvéales ou oculocérébrales de lymphome.

MÉDICAMENTS ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pourraient avoir comme principale indication rétinienne l'œdème maculaire cystoïde. Ils peuvent déjà être utilisés de manière systémique ou topique. Contrairement aux corticoïdes, les AINS peuvent ne pas

être associés à une augmentation de la PIO. L'utilisation à la fois du diclofénac et du kétorolac, en injections IVT, a été évaluée chez le lapin. L'électrorétinographie n'a montré aucun signe toxique, ni d'infection intravitréenne. Pour autant, l'utilisation intravitréenne d'AINS n'a pas été évaluée en profondeur chez l'homme.

ENZYMES ET FIBRINOLYTIQUES

La vitréolyse pharmacologique fait référence à la capacité d'altération de l'organisation moléculaire du vitré pour obtenir l'induction d'un décollement postérieur du vitré (DPV) et sa liquéfaction. Ainsi, de nombreux agents pharmacologiques ont été étudiés afin de faciliter un geste chirurgical et de réduire les complications de la vitrectomie. L'activateur tissulaire du plasminogène, la plasmine, ainsi que la microplasmine et l'hyaluronidase ont montré une capacité d'induire le DPV lors d'une administration en une seule injection IVT, dans des études expérimentales et humaines [104] (voir chapitre 29).

L'ocriplasmine a une activité protéolytique à l'égard des composants protéiques du corps vitré et de l'interface vitréorétinienne (IVR ; par exemple laminine, fibronectine et collagène), et vise à dissoudre la matrice protéique responsable de l'adhérence anormale vitréomaculaire. L'étroite liaison des composants protéiques au sein de la zone maculaire de l'IVR contribue à la traction vitréomaculaire, entraînant l'altération visuelle ou les trous maculaires. C'est sur cette base que l'ocriplasmine (Jetrea®, flacon de 0,375 mg) a obtenu une AMM chez l'adulte pour le traitement de la traction vitréomaculaire (une injection unique de 0,125 mg), notamment lorsqu'elle est associée à un trou maculaire d'un diamètre ≤ 400 µm. L'AMM est limitée à la sous-population de patients présentant une traction vitréomaculaire isolée ou associée à un trou maculaire de diamètre ≤ 400 µm, non sévèrement atteints. Toutefois, la durée de suivi a été limitée à 6 mois. Des modifications des enregistrements ERG ont été très fréquemment rapportées.

L'innocuité de l'activateur tissulaire du plasminogène a été évaluée expérimentalement chez le lapin et le chat. Il a été injecté par voie intravitréenne (de 50 à 100 µg) chez l'animal, et on peut constater une inflammation du vitré, modérée à sévère, une réduction des ondes a et b scotopiques à l'ERG, ainsi que des altérations pigmentaires diffuses, des pertes sévères de photorécepteurs couplées à une nécrose proliférative de l'EP [105]. En clinique, le rapport de cas sévères de baisse de l'acuité visuelle après injection de Jetrea® a réduit l'enthousiasme d'utilisation de cette spécialité pharmaceutique [106].

Excipients des médicaments administrés en intravitréen

ADDITIFS

L'une des principales sources potentielles de biais dans l'évaluation de la toxicité rétinienne de certaines préparations pharmaceutiques repose sans aucun doute sur les effets indésirables potentiels des excipients et additifs destinés à « stabiliser » la préparation pharmaceutique. Ainsi, la formulation habituelle des anticorps monoclonaux commercialisés contient, outre l'anticorps-médicament lui-même, divers additifs qui assurent une fonction spécifique :

- un *excipient* pour ajuster la tonicité (principalement du chlorure de sodium) ou l'osmolalité pour les solutions (parmi les excipients non ioniques utilisés figurent le saccharose, le tréhalose, le mannitol, le maltose et le sorbitol) ;
- un *lyoprotecteur* (tréhalose ou saccharose) pour les poudres lyophilisées ;
- un *tampon* (qui permet de maintenir un pH entre 4,8 et 8,0) ou un agent modificateur du pH comme l'histidine, le citrate, le succinate, l'acétate, le phosphate, le glutamate, l'acide adipique, l'acide aspartique, l'acide lactique, la tréméthamine et l'acide 2-(N-morpholino)-éthanesulfonique ;
- un *tensioactif* (principalement du polysorbate 20 ou du polysorbate 80, parfois du poloxamère 188 et plus rarement du PEG 3350) ;
- un *modérateur de viscosité* (parmi les excipients qui abaissent la viscosité figurent le chlorure de sodium et les acides aminés arginine, glycine, proline et lysine). La viscosité d'une solution d'anticorps augmente de manière exponentielle avec l'augmentation de la concentration d'anticorps : jusqu'à 60 fois plus visqueuse que la solution aqueuse sans anticorps pour des solutions relativement peu concentrées. Cette augmentation de la viscosité est due à l'auto-association réversible de l'anticorps, médiée par les interactions Fab-Fab [107]. La viscosité des formulations d'anticorps est importante dans le traitement ainsi que pour l'administration et, dans le cas d'une formulation lyophilisée, pour le temps de reconstitution.

L'arginine est également utilisée pour ajuster la force ionique et minimiser les microagrégations.

Certaines formules incluent de la méthionine comme antioxydant et l'EDTA ou le DTPA comme agents chélateurs.

Malgré les effets thérapeutiques favorables résultant de l'injection IVT d'acétonide de triamcinolone pour le traitement de la DMLA, de l'œdème maculaire diabétique, de la rétinopathie diabétique, de l'œdème maculaire dû à une atteinte veineuse rétinienne, etc., il est apparu que la présence d'alcool benzylique dans le Kenacort® était à l'origine d'effets délétères sur les tissus oculaires [108]. L'injection de 0,1 ml d'alcool benzylique pur dans la cavité vitréenne de lapins a confirmé les propriétés toxiques de cet excipient [109]. On a noté une réduction (d'environ –50 %) des amplitudes moyennes des ondes a et b à l'ERG. Les effets toxiques de l'administration de deux volumes différents (0,1 et 0,2 ml), sur la rétine de lapins, de deux excipients d'acétonide de triamcinolone ont été évalués [110]. Les deux excipients se composaient soit de 9,9 mg/ml d'alcool benzylique, soit de 7,5 mg/ml de carboxyméthylcellulose sodique et 0,4 mg/ml de polysorbate 80. Dans les deux cas, une toxicité rétinienne pouvait être observée.

On a rapporté les effets délétères des conservateurs présents dans une autre préparation commerciale de corticoïde alors fréquemment utilisée par les ophtalmologistes, l'acétate de méthylprednisolone (Depo-Medrol®). Le chlorure de myristyl-gamma-picolinium, dénommé dans l'AMM de la spécialité « chlorure de miripirium », est le principal composant toxique (pour les tissus de l'œil) de la formulation. Lorsque des solutions de chlorure de myristyl-gamma-picolinium sont injectées, on observe, dès le 3e jour, des altérations de l'ERG (avec, cliniquement, une mauvaise adaptation à la lumière et à l'obscurité) sans récupération pendant au moins 2 mois [111].

À l'occasion d'études sur la tolérance rétinienne au bévacizumab en co-application avec un activateur tissulaire du plasminogène recombinant (rtPA), on a soupçonné l'arginine présente dans l'excipient d'être à l'origine d'une toxicité rétinienne. À 60 mg/ml de rtPA, on observe une légère mais significative diminution de l'amplitude de l'onde a à l'ERG. À la concentration la plus élevée de 200 mg/ml de rtPA, une réduction

significative des amplitudes des ondes a et b, apparemment irréversible, s'est produite pendant l'exposition [112]. Cela a été confirmé par une étude relative aux conséquences de l'injection IVT d'aztréonam qui contient également de la L-arginine, à l'origine de dommages rétiniens [113].

OSMOLARITÉ ET PH

Des lésions cellulaires à l'interface vitréorétinienne, y compris un rétrécissement non spécifique (confirmé à l'OCT) et une perturbation de l'architecture cellulaire, peuvent être causées par la présence de liquides hyperosmotiques (> 500 mOsm). Bien que les différences d'osmolarités entre l'espace sous-rétinien et la choroïde soient rapidement corrigées par les liquides des tissus adjacents, l'osmolarité non physiologique de solutions injectées peut provoquer des lésions rétiniennes lors du contact avec l'espace sous-rétinien, comme lors de la chirurgie maculaire. Ainsi, les injections IVT de colorants peuvent rapidement modifier l'osmolarité dans la cavité vitréenne. Plusieurs études in vivo et in vitro ont montré que les solutions de vert d'indocyanine, hypo-osmotiques, sont toxiques pour l'EP, effet accru par des expositions à la lumière peropératoire [114].

Bon nombre de médicaments sont utilisés hors AMM par voie intraoculaire, et on manque souvent de données pour réaliser les ajustements qui seraient susceptibles de minimiser les risques liés au non-respect des conditions physiologiques, de pH et d'osmolarité. Des valeurs de pH et d'osmolarité s'éloignant des fourchettes acceptables d'un point de vue physiologique doivent, de ce point de vue, être impérativement exclues.

Conclusion

L'administration intravitréenne (IVT) de médicaments s'est considérablement développée. Cet intérêt est notamment dû à la possibilité d'utiliser le vitré comme un réservoir de médicaments directement accessible par les tissus du segment postérieur, avec une diffusion systémique très limitée, voire négligeable, limitant les risques d'effets secondaires en dépit de concentrations locales élevées.

Toute injection IVT comporte un risque infectieux, cumulatif avec la répétition des injections. Tout médicament injecté peut induire des effets indésirables et la toxicité causée par l'exposition de la rétine à une forte concentration de médicament pendant des périodes prolongées reste une préoccupation, en particulier quand le médicament injecté ne dispose pas d'AMM (donc d'études validées) pour cette voie. Les effets à très long terme de l'exposition des tissus oculaires à des concentrations élevées de médicaments, qui exposent à des effets en dehors de leur cible (*off target effects*), ne seront potentiellement observables que sur des études en « vraie vie », rappelant la nécessité pour les ophtalmologistes de rester vigilants quant à l'observation et au signalement à la pharmacovigilance d'effets non attendus.

BIBLIOGRAPHIE

Les références peuvent être consultées en ligne à l'adresse suivante, http://www.em-consulte.com/e-complement/477020.

Bibliographie

[1] Hartman RR, Kompella UB. Intravitreal, subretinal, and suprachoroidal injections : evolution of microneedles for drug delivery. J Ocul Pharmacol Ther 2018;34(1-2):141–53.

[2] Bourges JL, Gautier SE, Delie F, et al. Ocular drug delivery targeting the retina and retinal pigment epithelium using polylactide nanoparticles. Invest Ophthal mol Vis Sci 2003;44:3562–9.

[3] Novack GD. Pharmacotherapy for the treatment of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2008;48:61–78.

[4] Choonara YE, Pillay V, Danckwerts MP, et al. A review of implantable intravitreal drug delivery technologies for the treatment of posterior segment eye diseases. J Pharm Sci 2010;99:2219–39.

[5] Parenky AC, Wadhwa S, Chen HH, et al. Container closure and delivery considerations for intravitreal drug administration. AAPS PharmSciTech 2021;22(3):100.

[6] Melo GB, Cruz N, Emerson GG, et al. Critical analysis of techniques and materials used in devices, syringes, and needles used for intravitreal injections. Prog Retin Eye Res 2020;100862.

[7] Wakshull E, Quarmby V, Mahler HC, et al. Advancements in understanding immunogenicity of biotherapeutics in the intraocular space. AAPS J 2017;19(6):1656–68.

[8] Ohm J. Über die behandlung der Netzhautablösung durch operative entleerung der subretinalen flüssigkeit und einspritzung von luft in den glaskörper. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1911;79:442–50.

[9] Peyman GA, Lad EM, Moshfeghi DM. Intravitreal injection of therapeutic agents. Retina 2009;29:875–912.

[10] Friedman AH, Orellana J, Freeman WR, et al. Cytomegalovirus retinitis : a manifestation of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Br J Ophthalmol 1983;67:372–80.

[11] Henry K, Cantrill H, Fletcher C, et al. Use of intravitreal ganciclovir (dihydroxy propoxymethyl guanine) for cytomegalovirus retinitis in a patient with AIDS. Am J Ophthalmol 1987;103(1):17–23.

[12] Blankenship GW. Evaluation of a single intravitreal injection of 5-fluorouracil in vitrectomy cases. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1989;227:565–8.

[13] Blankenship GW. Evaluation of a single intravitreal injection of dexamethasone phosphate in vitrectomy surgery for diabetic retinopathy complications. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1991;229(1):62–5.

[14] Vander JF. Tissue plasminogen activator irrigation to facilitate removal of subretinal hemorrhage during vitrectomy. Ophthalmic Surg 1992;23:361–3.

[15] Jonas JB, Hayler JK, Söfker A, et al. Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol 2001;131(4):468–71.

[16] Penfold PL, Gyory JF, Hunyor AB, et al. Exudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone. A pilot study, Aust N Z J Ophthalmol 1995;23(4):293–8.

[17] Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2005;36(4):331–5.

[18] Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2005;36(4):336–9.

[19] Remington LA. Clinical anatomy and physiology of the visual system. Amsterdam: Elsevier; 2012.

[20] Lee B, Litt M, Buchsbaum G. Rheology of the vitreous body, Part I : viscoelasticity of human vitreous. Biorheology 1992;29(5-6):521–33.

[21] Cohen SY, Kodjikian L, Devin F, et al. Société française d'ophtalmologie ; Société française d'hygiène hospitalière - Avis d'experts : actualisation des bonnes pratiques des injections intravitréennes - Recommandations de la Société française d'ophtalmologie et de la Société française d'hygiène hospitalière. J Fr Ophtalmol 2020;43(1):59–62.

[22] Lai TY, Liu S, Das S, et al. Intravitreal injection- -technique and safety. Asia Pac J Ophthalmol (Phila) 2015;4(6):321–8.

[23] Karimi S, Mosavi SA, Jadidi K, et al. Which quadrant is less painful for intravitreal injection ? A prospective study. Eye (Lond) ; 33(2) : 304-12.

[24] İnaltekin A, Bozkurt E, Kıvrak Y. Factors associated with pain level in patients receiving intravitreal injection. J Curr Ophthalmol 2021;33(3):323–9.

[25] Torres-Costa S, Ramos D, Brandão E, et al. Incidence of endophthalmitis after intravitreal injection with and without topical antibiotic prophylaxis. Eur J Ophthalmol 2021;31(2):600–6.

[26] Benoist d'Azy C, Pereira B, Naughton G, et al. Antibioprophylaxis in prevention of endophthalmitis in intravitreal injection : a systematic review and meta-analysis. PLoSOne 2016;11(6), e0156431.

[27] Storey P, Dollin M, Rayess N, et al. Post-Injection Endophthalmitis Study Team, The effect of prophylactic topical antibiotics on bacterial resistance patterns in endophthalmitis following intravitreal injection. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2016;254(2):235–42.

[28] Mahajan VB, Elkins KA, Russell SR, et al. Bilateral intravitreal injection of antivascular endothelial growth factor therapy. Retina 2011;31(1):31–5.

[29] Juncal VR, Francisconi CLM, Altomare F, et al. Same-day bilateral intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections : experience of a large Canadian retina center. Ophthalmologica 2019;242(1):1–7.

[30] Ruão M, Andreu-Fenoll M, Dolz-Marco R, et al. Safety of bilateral same-day intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor agents. Clin Ophthalmol 2017;11:299–302.

[31] Grzybowski A, Schwartz SG, Relhan N, et al. Correspondence Retina 2017;37:e106–7.

[32] Gregori NZ, Flynn Jr HW, Schwartz SG, et al. Current infectious endophthalmitis rates after intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor agents and outcomes of treatment. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina 2015;46:643–8.

[33] Moshfeghi AA, Rosenfeld PJ, Flynn Jr HW, et al. Endophthalmitis after intravitreal vascular [corrected] endothelial growth factor antagonists : a six-year experience at a university referral center. Retina 2011;31:662–8.

[34] Yannuzzi NA, Gregori NZ, Rosenfeld PJ, et al. Endophthalmitis associated with intravitreal injections of anti-VEGF agents at a tertiary referral center : in-house and referred cases. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina 2018;49(5):313–9.

[35] Avery RL, Bakri SJ, Blumenkranz MS, et al. Intravitreal injection technique and monitoring : updated guidelines of an expert panel. Retina 2014;34(Suppl 12):S1–18.

[36] Xu K, Chin EK, Bennett SR, et al. Endophthalmitis after intravitreal injection of vascular endothelial growth factor inhibitors : management and visual outcomes. Ophthalmology 2018;125(8):1279–86.

[37] McCannel CA. Meta-analysis of endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents : causative organisms and possible prevention strategies. Retina 2011;31(4):654–61.

[38] Du J, Patrie JT, Prum BE, et al. Effects of intravitreal anti-VEGF therapy on glaucoma-like progression in susceptible eyes. J Glaucoma 2019;28(12):1035–40.

[39] Leleu I, Penaud B, Blumen-Ohana E, et al. Late and sustained intraocular pressure elevation related to intravitreal anti-VEGF injections : cases requiring filtering surgery. JFr Ophtalmol 2018;41(8):e329–40.

[40] Peyman GA, Lad EM, Moshfeghi DM. Intravitreal injection of therapeutic agents. Retina 2009;29:875–912.

[41] Varela-Fernández R, Díaz-Tomé V, Luaces-Rodríguez A. Drug delivery to the posterior segment of the eye : biopharmaceutic and pharmacokinetic considerations. Pharmaceutics 2020;12(3):269.

[42] Maurice DM. The regurgitation of large vitreous injections. J Ocul Pharmacol Ther 1997;13:461–3.

[43] Stefansson E, Loftsson T. The Stokes-Einstein equation and the physiological effects of vitreous surgery. Acta Ophthalmol Scand 2006;84(6):718–9.

[44] Stefánsson E. Physiology of vitreous surgery. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2009;247(2):147–63.

[45] Del Amo EM, Rimpelä AK, Heikkinen E, et al. Pharmacokinetic aspects of retinal drug delivery. Prog Retin Eye Res 2017;57:134–85.

[46] Ahn SJ, Ahn J, Park S, et al. Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab in vitrectomized versus nonvitrectomized eyes. Investig Ophthalmol Vis Sci 2014;55:567–73.
[47] Ahn J, Kim H, Woo SJ, et al. Pharmacokinetics of intravitreally injected bevacizumab in vitrectomized eyes. Ocul Pharmacol Ther 2013;29:612–8.
[48] Aras C, Ozdamar A, Karacorlu M, et al. Silicone oil in the surgical treatment of endophthalmitis associated with retinal detachment. Int Ophthalmol 2001;24:147–50.
[49] Dias CS, Anand BS, Mitra AK. Effect of mono- and di-acylation on the ocular disposition of ganciclovir : physicochemical properties, ocular bioreversion, and antiviral activity of short chain ester prodrugs. J Pharm Sci 2002;91(3):660–8.
[50] Pitkänen L, Ranta VP, Moilanen H, et al. Permeability of retinal pigment epithelium : effects of permeant molecular weight and lipophilicity. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005;46(2):641–6.
[51] Hutton-Smith LA, Gaffney EA, Byrne HM, et al. Theoretical insights into the retinal dynamics of vascular endothelial growth factor in patients treated with ranibizumab, based on an ocular pharmacokinetic/pharmacodynamic. Model Mol Pharm 2018;15(7):2770–84.
[52] Behar-Cohen F. Œdèmes maculaires - Thérapeutique générale ; Rationnel pour les différentes approches thérapeutiques : principes généraux. In: Rapport de la SFO. Paris: Elsevier Masson; 2016.
[53] Ye YF, Gao YF, Xie HT, et al. Pharmacokinetics and retinal toxicity of various doses of intravitreal triamcinolone acetonide in rabbits. Mol Vis 2014;20:629–36.
[54] Inoue M, Takeda K, Morita K, et al. Vitreous concentrations of triamcinolone acetonide in human eyes after intravitreal or subtenon injection. Am J Ophthalmol 2004;138:1046–8.
[55] Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, et al. Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD. Br J Ophthalmol 2014;98(12):1636–41.
[56] Zarbin MA. Anti-VEGF agents and the risk of arteriothrombotic events. Asia Pac J Ophthalmol (Phila) 2018;7(1):63–7.
[57] Caruso A, Füth M, Alvarez-Sánchez R, et al. Ocular half-life of intravitreal biologics in humans and other species : meta-analysis and model-based prediction. Mol Pharm 2020;17(2):695–709.
[58] Pfister D, Morbidelli M. Process for protein PEGylation. J Control Release 2014;180:134–49.
[59] Vllasaliu D, Fowler R, Stolnik S. PEGylated nanomedicines : recent progress and remaining concerns. Expert Opin Drug Deliv 2014;11(1):139–54.
[60] Ezan E. Pharmacokinetic studies of protein drugs : past, present and future. Adv Drug Deliv Rev 2013;65:1065–73.
[61] Jakubiak P, Alvarez-Sánchez R, Fueth M, et al. Ocular pharmacokinetics of intravitreally injected protein therapeutics : comparison among standard-of-care formats. Mol Pharm 2021;18(6):2208–17.
[62] Sassalos TM, Paulus YM. Prefilled syringes for intravitreal drug delivery. Clin Ophthalmol 2019;13:701–6.
[63] Koronis S, Stavrakas P, Balidis M, et al. Update in treatment of uveitic macular edema. Drug Des Devel Ther 2019;13:667–80.
[64] Kwak HW, D'Amico DJ. Evaluation of the retinal toxicity and pharmacokinetics of dexamethasone after intravitreal injection. Arch Ophthalmol 1992;110:259–66.
[65] Mizuno S, Nishiwaki A, Morita H, et al. Effects of periocular administration of triamcinolone acetonide on leukocyte-endothelium interactions in the ischemic retina. Investig Ophthalmol Vis Sci 2007 ;48:2831–6.
[66] Narayanan R, Mungcal JK, Kenney MC, et al. Toxicity of triamcinolone acetonide on retinal neurosensory and pigment epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006 ;47:722–8.
[67] Yu SY, Damico FM, Viola F, et al. Retinal toxicity of intravitreal triamcinolone acetonide : a morphological study. Retina 2006 ;26:531–6.
[68] Torriglia A, Valamanesh F, Behar-Cohen F. On the retinal toxicity of intraocular glucocorticoids. Biochem Pharmacol 2010 ;80(12):1878–86.
[69] Maia M, Farah ME, Belfort RN, et al. Effects of intravitreal triamcinolone acetonide injection with and without preservative. Br J Ophthalmol 2007 ;91:1122–4.
[70] Cornut PL, Chiquet C. Injections intravitréennes d'antibiotiques et endophtalmies. J Fr Ophtalmol 2008 ;31(8):815–23.
[71] Hancock HA, Guidry C, Read RW, et al. Acute aminoglycoside retinal toxicity in vivo and in vitro. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005 ;46:4804–8.
[72] Oum BS, D'Amico DJ, Kwak HW, et al. Intravitreal antibiotic therapy with vancomycin and aminoglycoside : examination of the retinal toxicity of repetitive injections after vitreous and lens surgery. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1992 ;230:56–61.
[73] D'Amico DJ, Caspers-Velu L, Libert J, et al. Comparative toxicity of intravitreal aminoglycoside antibiotics. Am J Ophthalmol 1985 ;100:264–75.
[74] Imamura T, Kakinoki M, Hira D, et al. Pharmacokinetics of intravitreal vancomycin and ceftazidime in silicone oil-filled macaque eyes. Transl Vis Sci Technol 2021 ;10(3):1.
[75] Campochiaro PA, Green WR. Toxicity of intravitreous ceftazidime in primate retina. Arch Ophthalmol 1992 ;110:1625–9.
[76] Borhani H, Peyman GA, Wafapoor H. Use of vancomycin in vitrectomy infusion solution and evaluation of retinal toxicity. Int Ophthalmol 1993 ;17:85–8.
[77] Wiechens B, Grammer JB, Johannsen U, et al. Experimental intravitreal application of ciprofloxacin in rabbits. Ophthalmologica 1999 ;213:120–8.
[78] Thompson AM. Ocular toxicity of fluoroquinolones. Clin Exp Ophthalmol 2007 ;35:566–77.
[79] Haseeb AA, Elhusseiny AM, Siddiqui MZ, et al. Fungal endophthalmitis : a comprehensive review. J Fungi (Basel) 2021 ;7(11):996.
[80] Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis : 2016 update by the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis 2016 ;62:e1–e50.
[81] Sakai D, Imai H, Nakamura M. Multiple intravitreal liposomal amphotericin B for a case of Candida glabrata endophthalmitis. Case Rep Ophthalmol 2021 ;12(2):485–91.
[82] Sen P, Gopal L, Sen PR. Intravitreal voriconazole for drug-resistant fungal endophthalmitis : case series. Retina 2006 ;26:935–9.
[83] Lee JH, Agarwal A, Mahendradas P, et al. Viral posterior uveitis. Surv Ophthalmol 2017 ;62(4):404–45.
[84] Borhani H, Peyman GA, Wafapoor H. Use of vancomycin in vitrectomy infusion solution and evaluation of retinal toxicity. Int Ophthalmol 1993 ;17:85–8.
[85] Arevalo JF, Garcia RA, Mendoza AJ. High-dose (5,000-microg) intravitreal ganciclovir combined with highly active antiretroviral therapy for cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients in Venezuela. Eur J Ophthalmol 2005 ;15:610–8.
[86] Ausayakhun S, Watananikorn S, Ngamtiphakorn S, et al. Intravitreal foscarnet for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. J Med Assoc Thai 2005 ;88:103–7.
[87] López-Cortés LF, Pastor-Ramos MT, Ruiz-Valderas R, et al. Intravitreal pharmacokinetics and retinal concentrations of ganciclovir and foscarnet after intravitreal administration in rabbits. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001 ;42:1024–8.
[88] Besen G, Chavez-de la Paz E, Tatebayashi M, et al. Evaluation of retinal toxicity and efficacy of the anticytomegalovirus compound 2-amino-7-[(1,3-dihydroxy-2-propoxy)methyl]purine. Antimicrob Agents Chemother 1995 ;39:1485–8.
[89] Dolnak DR, Munguia D, Wiley CA, et al. Lack of retinal toxicity of the anticytomegalovirus drug (S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl)cytosine. Invest Ophthalmol Vis Sci 1992 ;33:1557–63.
[90] Kirsch LS, Arevalo JF, De Clercq E, et al. Phase I/II study of intravitreal cidofovir for the treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Am J Ophthalmol 1995 ;119:466–76.
[91] Tammewar AM, Cheng L, Hostetler KY, et al. Intraocular properties of an alkoxyalkyl derivative of cyclic 9-(S)-(3-hydroxyl-2-phosphonomethoxypropyl)adenine, an intravitreally injectable anti-HCMV drug in rabbit and guinea pig. J Ocul Pharmacol Ther 2007 ;23:433–44.
[92] Blumenkranz M, Hernandez E, Ophir A, et al. 5-Fluorouracil : new applications in complicated retinal detachment for an established antimetabolite. Ophthalmology 1984 ;91:122–30.

[93] Kivilcim M, Kazi AA, Peyman GA, et al. Retinal toxicity of intravitreal 5-fluorouracil in silicone-filled rabbit eyes. J Coll Physicians Surg Pak 2006 ;16:351–4.
[94] Smith JR, Rosenbaum JT, Wilson DJ, et al. Role of intravitreal methotrexate in the management of primary central nervous system lymphoma with ocular involvement. Ophthalmology 2002 ;109:1709–16.
[95] Hardwig PW, Pulido JS, Erie JC, et al. Intraocular methotrexate in ocular diseases other than primary central nervous system lymphoma. Am J Ophthalmol 2006 ;142:883–5.
[96] Velez G, Yuan P, Sung C, et al. Pharmacokinetics and toxicity of intravitreal chemotherapy for primary intraocular lymphoma. Arch Ophthalmol 2001 ;119:1518–24.
[97] Yamane T, Kaneko A, Mohri M. The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma. Int J Clin Oncol 2004 ;9:69–73.
[98] Kaneko A, Suzuki S. Eye-preservation treatment of retinoblastoma with vitreous seeding. Jpn J Clin Oncol 2003 ;33:601–7.
[99] Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis). Ophthalmology 2007 ;114:2179–82.
[100] Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. Angiogenesis 2012 ;15:171–85.
[101] Imrie FR, Dick AD. Biologics in the treatment of uveitis. Curr Opin Ophthalmol 2007 ;18:481–6.
[102] Manzano RP, Peyman GA, Carvounis PE, et al. Ocular toxicity of intravitreous adalimumab (Humira) in the rabbit. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2008 ;246:907–11.
[103] Theodossiadis PG, Markomichelakis NN, Sfikakis PP. Tumor necrosis factor antagonists : preliminary evidence for an emerging approach in the treatment of ocular inflammation. Retina 2007 ;27:399–413.
[104] Trese MT. Enzymatic-assisted vitrectomy. Eye 2002 ;16:365–8.
[105] Textorius O, Stenkula S. Toxic ocular effects of two fibrinolytic drugs : an experimental electroretinographic study on albino rabbits. Acta Ophthalmol (Copenh) 1983 ;61:322–31.
[106] Hahn P, Chung MM, Flynn Jr HW, et al. Safety profile of ocriplasmin for symptomatic vitreomacular adhesion : a comprehensive analysis of premarketing and postmarketing experiences. Retina 2015 ;35(6):1128–34.
[107] Kanai S, Liu J, Patapoff TW, et al. Reversible self-association of a concentrated monoclonal antibody solution mediated by Fab-Fab interaction that impacts solution viscosity. J Pharm Sci 2008 ;97(10):4219–27.
[108] Wang K, Jiang YR, Li XX. Vehicle of triamcinolone acetonide is associated with retinal toxicity and transient increase of lens density. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2006 ;244:1152–9.
[109] Macky TA, Helmy D, El Shazly N. Retinal toxicity of triamcinolone's vehicle (benzyl alcohol) : an electrophysiologic and electron microscopic study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2007 ;245:817–24.
[110] Li Q, Wang J, Yang L, et al. A morphologic study of retinal toxicity induced by triamcinolone acetonide vehicles in rabbit eyes. Retina 2008 ;28:504–10.
[111] Loewenstein A, Zemel E, Lazar M, et al. The effects of Depo-Medrol preservative on the rabbit visual system. Invest Ophthalmol Vis Sci 1991 ;32:3053–60.
[112] Luke M, Januschowski K, Warga M, et al. The retinal tolerance to bevacizumab in co-application with a recombinant tissue plasminogen activator. Br J Ophthalmol 2007 ;91:1077–82.
[113] Loewenstein A, Zemel E, Lazar M, et al. Drug-induced retinal toxicity in albino rabbits : the effects of imipenem and aztreonam. Invest Ophthalmol Vis Sci 1993 ;34:3466–76.
[114] Ikagawa H, Yoneda M, Iwaki M, et al. Chemical toxicity of indocyanine green damages retinal pigment epithelium. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005 ;46:2531–9.

Chapitre 14

Médicaments ophtalmologiques en pédiatrie

D. Bremond-Gignac, K. Belahda, F. Behar-Cohen, F. Chast

Introduction

Les médicaments ophtalmologiques peuvent être présentés sous diverses formes galéniques, pour l'essentiel topiques : collyres, gels et pommades ophtalmiques. Parmi les 20 % d'enfants de moins de 6 ans qui présentent des anomalies visuelles, l'étude de Cumberland indique que 5,7 % des enfants ont au moins une affection oculaire à l'âge de 3 ans et 0,24 % des enfants présentent une déficience visuelle [1].

Certains traitements locaux sont nécessaires en cas d'infection quelle qu'en soit l'étiologie (bactérienne, virale, etc.), d'inflammation, d'allergie, de glaucome ainsi que, de façon plus spécifique, en cas de strabisme, d'amblyopie ou de myopie [2]. Mais de nombreux collyres destinés à l'adulte ne donnent pas d'information sur leur utilisation en pédiatrie car leur efficacité et leur tolérance n'ont pas été étudiées chez l'enfant. Pourtant, il est essentiel que les traitements pédiatriques soient évalués, tant en matière d'efficacité que de sécurité, chez l'enfant lui-même. Les pathologies pédiatriques, qui diffèrent pour partie de celles de l'adulte, requièrent des thérapeutiques adaptées à une prise en charge optimale de l'enfant.

L'étude de Chung, réalisée en 2000, sur 98 collyres couramment utilisés aux États-Unis, a révélé que seulement 51 % d'entre eux fournissaient des informations sur leur utilisation pédiatrique [3]. Or, sans validation pour une utilisation chez l'enfant, les ophtalmologistes pédiatres peuvent être contraints de prescrire hors autorisation de mise sur le marché (AMM), ce qui peut conduire à une sous-estimation des risques d'effets indésirables graves pour de jeunes patients. De ce point de vue, le dispositif adopté en 2007 par l'European Medicines Agency (EMA) apparaît comme une évolution très positive du cadre réglementaire des pratiques de mise sur le marché et de prescription des médicaments en pédiatrie [4]. Les dossiers de demandes d'AMM concernant l'utilisation de médicaments pédiatriques doivent spécifier les classes d'âge de l'enfant auxquelles s'adressent le médicament : nouveau-né, nourrisson, enfant d'âge préscolaire ou d'âge scolaire, adolescent. Il s'agit en effet de groupes différents non seulement par leur taille et leur poids, mais aussi par leur physiologie et leur métabolisme [5].

- Nouveau-né : jusqu'à 27 jours
- Nourrisson : de 28 jours à 24 mois
- Enfant : de 2 ans à 11 ans inclus
- Adolescent : de 12 ans à 17 ans inclus

En plus de ces différences, d'autres caractéristiques propres à la problématique pédiatrique incluent l'absence de formes et de dosages adaptés aux enfants et le faible nombre d'études publiées sur la pharmacocinétique et l'utilisation clinique de nouveaux médicaments. La rareté des études pharmacocinétiques-pharmacodynamiques dans les populations pédiatriques en raison de considérations éthiques et de difficultés pratiques telles que la problématique des prélèvements sanguins [6] conduit à une fréquence élevée des mésusages [7].

Spécificités pédiatriques

Anatomie oculaire de l'enfant

Les enfants, en particulier les nouveau-nés et les nourrissons, dont les barrières oculaires sont fragiles et incomplètement formées, peuvent être particulièrement vulnérables aux effets systémiques des collyres, car les doses utilisées ne sont pas toujours adaptées au poids et sont trop souvent identiques ou voisines des doses utilisées chez l'adulte. L'œil d'un nouveau-né mesure environ les trois quarts de la taille qu'il atteindra à l'âge adulte et ne l'atteint que vers l'âge de 3 ans ou 4 ans [8]. L'absorption systémique est plus importante et peut avoir un impact majoré chez l'enfant par rapport à l'adulte en raison de son faible poids, donc d'un volume de distribution largement inférieur, d'une capacité métabolique encore souvent immature et d'une

© 2023, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

barrière hémato-encéphalique plus perméable [9]. Ainsi, des concentrations plasmatiques potentiellement plus élevées pendant une période plus longue exposent à un risque d'effets indésirables systémiques plus sévères [10].

PHYSIOLOGIE

Selon des considérations qui sont anciennes mais non démenties, on estime qu'un nouveau-né n'a besoin que de la moitié de la dose adulte de collyre pour obtenir une concentration oculaire équivalente. Seulement deux tiers de la dose adulte sont nécessaires à l'âge de 3 ans, mais 90 % à l'âge de 6 ans [11].

De plus, la posologie oculaire n'est pas ajustée en fonction du poids et, par conséquent, les patients pédiatriques sont particulièrement vulnérables car le métabolisme des médicaments est réduit chez les jeunes et/ou une barrière hémato-encéphalique immature peut être présente. Par conséquent, il est souhaitable de prescrire des collyres sans conservateurs, et il peut être nécessaire de mettre en place des dispositifs d'administration pédiatrique personnalisés pour fournir de plus petites doses de préparations ophtalmiques appliquées par voie topique [12].

LÉGISLATION

AMM PÉDIATRIQUE

Pour être commercialisé, tout médicament fabriqué industriellement doit faire l'objet d'une AMM délivrée par les autorités compétentes, nationale (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [ANSM]) ou européenne (Commission européenne), après avis de l'EMA, qui nécessite ultérieurement une validation de l'ANSM et, le cas échéant, de la Haute autorité de santé (HAS) pour le remboursement.

Prescription médicale hors AMM

La prescription médicale hors AMM est reconnue (article L. 5121-12-1 du Code de la santé publique [CSP], loi du 23 décembre 2021 – article 58). Pendant longtemps, cet acte médical était pris entre les feux d'une part du principe de liberté de prescription médicale et d'autre part du «principe de précaution» à l'égard du patient. Deux lois, celle du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, et celle du 17 décembre 2012 relative au financement de la Sécurité sociale, précisées par des décrets, ont permis d'encadrer ce droit. La possibilité d'une prescription hors AMM est désormais reconnue sous certaines conditions et de nouvelles obligations reposent sur le praticien.

Conditions de prescription hors AMM

L'accès compassionnel de certains médicaments, dans des indications thérapeutiques précises, est possible lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- le médicament ne fait pas l'objet d'une recherche impliquant la personne humaine à des fins commerciales ;
- il n'existe pas de traitement approprié ;
- l'efficacité et la sécurité du médicament sont présumées au regard des données cliniques disponibles ainsi que, lorsque l'indication concerne une maladie rare, des travaux et des données collectées par les professionnels de santé.

Obligations du praticien

Les obligations du praticien sont renforcées en cas de prescription hors AMM. Il doit :

- porter la mention «hors AMM» sur l'ordonnance (articles L. 5121-12-1 du CSP, L. 162-4 et L. 162-1-7 du Code de la Sécurité sociale [CSS]) ;
- tracer dans le dossier du patient les raisons pour lesquelles il a choisi d'avoir recours à une prescription hors AMM (article L. 5121-12-1 du CSP).

Le recours à une prescription hors AMM étant justifié au regard des conditions exposées plus haut, le médecin doit informer le patient :

- de la non-conformité de la prescription de la spécialité pharmaceutique à son AMM ;
- de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée ;
- des risques encourus ainsi que des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament ;
- des conditions de prise en charge, par l'Assurance maladie, de la spécialité pharmaceutique prescrite.

RÈGLEMENT EUROPÉEN RELATIF AUX MÉDICAMENTS À USAGE PÉDIATRIQUE

Comité européen pédiatrique (PDCO)

Le Paediatric Committee (PDCO) est chargé de tout dossier concernant les médicaments utilisés chez l'enfant et l'adolescent au niveau européen mais aussi national, dans chaque pays membres de l'Union européenne.

Le PDCO participe au développement et à l'évaluation des médicaments adaptés aux enfants et aux adolescents. Il détermine les recherches nécessaires pour autoriser l'utilisation d'un médicament, vérifie que les études respectent le cadre de la recherche en pédiatrie et évalue les dossiers déposés par les laboratoires pharmaceutiques (*paediatric investigation plans* [PIP]).

Plan d'investigation pédiatrique (PIP)

Il s'agit d'un programme complet de recherche et de développement, regroupant toutes les études précliniques (avant l'administration à l'homme : in vitro et in vivo chez l'animal) et cliniques (in vivo chez l'homme) envisagées par les laboratoires pharmaceutiques. Si le médicament démontre qu'il est efficace et qu'il peut être utilisé en toute sécurité, alors il pourra obtenir son AMM et être commercialisé. Avant toute demande d'AMM, un PIP doit être soumis et avalisé par le PDCO, puis réalisé en amont de la demande d'AMM dans le cadre d'une maladie et d'une indication données (excepté dans le cas où des reports de réalisation d'essais cliniques sont accordés).

Depuis 2007, le développement des médicaments destinés aux enfants et aux adolescents jusqu'à l'âge de 17 ans inclus est encadré par le règlement européen (CE n° 1901/2006) relatif aux médicaments à usage pédiatrique.

Ce règlement a pour but :

- d'inciter les laboratoires pharmaceutiques à développer des médicaments pour les enfants et les adolescents ;
- de faciliter le développement des médicaments pour les enfants et les adolescents ;
- de garantir leur sécurité ;
- d'améliorer les informations disponibles sur l'usage de médicaments pour les enfants et les adolescents ;
- d'encadrer la recherche pour qu'elle soit éthique, de bonne qualité et conforme aux exigences réglementaires.

Il impose notamment aux laboratoires pharmaceutiques de déposer auprès du Comité européen pédiatrique (PDCO) de l'Agence européenne du médicament (EMA), un PIP, c'est-à-dire un programme complet des études envisagées en vue de la mise sur le marché de médicaments spécifiquement conçus pour les enfants et les adolescents.

RÔLE ET ACTIONS DE L'ANSM

L'agence a la responsabilité :

- de fournir des informations relatives aux besoins thérapeutiques et aux médicaments pédiatriques ;
- de donner un avis scientifique ou réglementaire sur des sujets en lien avec les médicaments en pédiatrie ;
- d'assurer le suivi des effets induits par les médicaments (pharmacovigilance, dont le suivi post-AMM et le mésusage) ;
- d'évaluer les dossiers portant sur la recherche chez l'enfant et l'adolescent (PIP) ;
- de veiller au respect de l'encadrement des recherches dans la population pédiatrique ;
- d'analyser les demandes d'AMM et les demandes d'accès précoce et compassionnel des médicaments chez l'enfant et l'adolescent (anciennes autorisations temporaires d'utilisation [ATU] et recommandations temporaires d'utilisation [RTU]).

Classes thérapeutiques

ANTIBIOTIQUES

CONJONCTIVITES DU NOUVEAU-NÉ

Les conjonctivites du nouveau-né se définissent comme une inflammation conjonctivale qui apparaît au cours des quatre premières semaines de vie (28 jours).

Trois facteurs les favorisent : l'infection non traitée de l'appareil génital de la mère, les traumatismes obstétricaux lors de l'accouchement et l'exposition du nouveau-né aux germes de la mère (par rupture prématurée de la poche des eaux ou un travail prolongé). Les principaux agents infectieux en cause sont *Neisseria gonorrhoeae* (gonocoque), *Chlamydia trachomatis*, l'herpès virus et les bactéries à Gram positif ou négatif. Il existe aussi des infections néonatales nosocomiales dues à *Staphylococcus aureus*, à *Streptococcus pneumoniae*, à *Haemophilus*, à *Streptococcus viridans* et aux entérobactéries.

Aucune étude à ce jour n'a démontré l'efficacité d'un traitement préventif de la conjonctivite néonatale ; cependant, les dispositifs de prévention s'imposent [13].

Les infections à gonocoque (*Neisseria gonorrhoeae*) responsables d'une conjonctivite purulente floride peuvent entraîner une cécité par atteinte cornéenne (opacification ou perforation). La prévention n'est pas systématique, mais l'Afssaps a rédigé en 2010 des recommandations pour la prophylaxie des infections conjonctivales du nouveau-né. Les infections gonococciques sont le plus souvent asymptomatiques chez la femme, justifiant un prélèvement vaginal en cas de signe clinique découvert à l'examen au spéculum, complété par un prélèvement systématique entre 35 et 38 semaines d'aménorrhée. Ce dépistage permet de déterminer les nouveau-nés « à risque » qui devront bénéficier d'une prophylaxie.

Les risques sont clairement établis :

- parents à risque d'infection sexuellement transmissible (antécédents, facteurs de risque, prélèvement en faveur) ;
- grossesse non ou mal suivie.

La prophylaxie recommandée est l'instillation de 1 goutte de collyre de rifamycine dans les deux yeux à la naissance. Depuis le rapport de l'Afssaps, l'azithromycine collyre sans conservateur et monodose sans restriction d'âge est aussi une option simple à utiliser. La conjonctivite à gonocoque débute habituellement dans les cinq premiers jours de vie. Elle est rapidement très inflammatoire et purulente, avec parfois des membranes séro-hémorragiques. En 15 jours, la cornée devient grisâtre et l'usage des corticoïdes expose au risque de perforation. Le traitement constitue une urgence. Il associe un traitement local et un traitement général. Ce dernier repose sur une dose unique de céphalosporine : céfotaxime en injection unique intramusculaire (IM) ou intraveineuse (IV) de 100 mg/kg, ou de ceftriaxone en injection unique IM ou IV de 50 mg/kg.

Les conjonctivites à *Chlamydia* sont plus fréquentes. Le nouveau-né est contaminé principalement lors du passage de la filière génitale à partir de l'infection vaginale de la mère. La fréquence de transmission au nouveau-né à la naissance est alors élevée (50 à 70 %). Le délai d'apparition est classiquement plus long que dans le cas du gonocoque (5 à 14 jours). Le tableau clinique est souvent très inflammatoire avec une conjonctivite pseudo-membraneuse. Le traitement est urgent en raison des risques de cicatrices cornéennes. Il associe une antibiothérapie systémique : érythromycine 50 mg/kg/j pendant 14 jours et collyres de rifamycine ou d'azithromycine. Le traitement de la mère est impératif.

- Collyres antibiotiques actifs sur *Neisseria gonorrhoeae* et *Chlamydia trachomatis* :
  - rifamycine (recommandé par l'Afssaps en 2010)
  - azithromycine, sans restriction d'âge
- Collyres déconseillés :
  - tobramycine (pas d'action sur *Chlamydia trachomatis*)
  - ciprofloxacine (résistances de *Neisseria gonorrhoeae*)
- Collyres abandonnés ou contre-indiqués (toxicité) :
  - nitrate d'argent
  - gentamicine, povidone iodée
  - tétracyclines : contre-indication avant 8 ans ; ne sont plus disponibles en collyre

CONJONCTIVITES VIRALES

Des virus (herpès simplex virus, adénovirus, entérovirus) peuvent aussi causer des conjonctivites néonatales. La transmission se fait par voie materno-fœtale durant le passage de la filière génitale. Le risque est accru si le nouveau-né présente une non-ouverture du conduit lacrymonasal. La kératoconjonctivite herpétique doit être traitée par l'aciclovir systémique 20 mg/kg toutes les 8 heures pendant 14 à 21 jours et l'administration d'un collyre ou d'une pommade ophtalmique de trifluridine 1 %, de vidarabine 3 %, ou d'iododésoxyuridine 0,1 % toutes les 2 à 3 heures.

ANTIBIOPROPHYLAXIE EN CHIRURGIE OPHTALMOLOGIQUE PÉDIATRIQUE

Segment antérieur et segment postérieur

Prophylaxie préopératoire

- Povidone iodée :
  - peau : Bétadine®10 % ;
  - conjonctive et œil : Bétadine® 5 %, solution pour irrigation oculaire en récipient unidose ;
  - contre-indiquée chez le prématuré et le nouveau-né (moins de 1 mois). L'iode passe dans le lait à des concentrations supérieures au plasma maternel. L'allaitement est contre-indiqué en cas de traitement prolongé par ce médicament.

• Amukine® 0,06 %, solution pour application cutanée pour le nouveau-né et en cas d'allergie vraie.

Prophylaxie peropératoire

• Cataracte : Aprokam® (alternative : Claforan® intraveineuse lente [IVL]).
• Glaucome :
  • chirurgie non perforante : Claforan® IVL (pour certains) ;
  • chirurgie perforante : Aprokam®.
• Chirurgie du segment postérieur : Fortum® ou Claforan® en IVL.

N.B. : En cas de risque infectieux élevé dans la chirurgie du segment antérieur : Fortum® (pour certains) en IVL ou Claforan® en IVL et/ou Aprokam®.

Prophylaxie postopératoire

• Antibiothérapie en collyres 3 à 7 jours (association antibiotiques et corticoïdes) :
  • azithromycine ;
  • rifamycine ;
  • tobramycine > 1 an ;
  • néomycine > 2 ans.
• Antibiothérapie systémique dans la chirurgie de la cataracte congénitale, à proposer éventuellement en cas de facteurs de risque : Oroken® pendant 2 à 3 jours.

Voies lacrymales, paupières et strabismes

• Pas de prophylaxie peropératoire.
• Antibiothérapie topique de 3 à 7 jours pour la chirurgie du strabisme ou des voies lacrymales.
• Antisepsie ou antibioprophylaxie locale postopératoire pour la chirurgie palpébrale.

Chirurgie en urgence ou semi-urgence

Prophylaxie préopératoire

• Povidone iodée :
  • peau : Bétadine® 10 % ;
  • conjonctive et œil : Bétadine® 5 %, solution pour irrigation oculaire en récipient unidose ;
  • contre-indiquée chez le prématuré et le nouveau-né (moins de 1 mois). L'iode passe dans le lait à des concentrations supérieures au plasma maternel. L'allaitement est contre-indiqué en cas de traitement prolongé par ce médicament.
• Amukine® 0,06 %, solution pour application cutanée pour le nouveau-né et en cas d'allergie vraie.

Prophylaxie peropératoire

• Plaie des voies lacrymales : antibioprophylaxie systémique, Augmentin® IV avec réinjection si délai de prise en charge > 2 heures.
• Plaie perforante du globe oculaire :
  • antibioprophylaxie systémique ± intraoculaire suivant les conditions locales :
    • Fortum® (pour certains) IV en dose de charge peropératoire puis pendant 5 jours ;
    • ou Claforan® IV pendant 24 heures ;
    • en cas d'allergie : Tienam® + Fosfocine®) et/ou injections intravitréennes de vancomycine (Vancocine®) et de ceftazidime (Fortum®) en cas de plaie perforante du globe ± selon la plaie : Aprokam®.
• Antibiothérapie en collyres 3 à 7 jours en postopératoire.

Prophylaxie postopératoire

• Plaie des voies lacrymales : antibiothérapie topique pendant 3 à 7 jours.

Antibiotiques utilisés en ophtalmologie pédiatrique

Chlortétracycline

• Chlortétracycline 1 % pommade ophtalmique : Auréomycine®.
• D'une manière générale, l'administration de cyclines au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse expose le fœtus au risque de coloration des dents de lait. En conséquence, l'utilisation d'auréomycine 1 %, pommade ophtalmique, est envisageable au cours du 1er trimestre de la grossesse, et à éviter par prudence à partir du 2e trimestre.
• La pommade ophtalmique de chlortétracycline est à éviter chez l'enfant de moins de 8 ans (risque de dyschromie dentaire) ainsi que chez la femme enceinte ou allaitante (risque d'anomalie du bourgeon dentaire ou de dyschromie dentaire chez l'enfant).
• En cas d'administration oculaire, le passage systémique n'est pas négligeable. Toutefois, par rapport à la forme collyre, le passage systémique de la forme pommade est vraisemblablement très faible. Un effet tératogène des cyclines a été retrouvé en expérimentation animale mais de façon inconstante.

Tobramycine

• Tobramycine 0,3 % collyre en solution : Tobrabact®, Tobrex® Pommade ophtalmique, Tobrex®.
• Pommade ophtalmique et collyre peuvent être administrés aux enfants âgés d'un an ou plus à la même dose que celle préconisée pour les adultes. La sécurité et l'efficacité de ces médicaments chez les enfants âgés de moins d'un an n'ont pas été établies et aucune donnée n'est disponible.
• Plus de 600 patients pédiatriques, âgés de 1 an à 18 ans, ont reçu, lors de dix études cliniques, de la tobramycine sous forme de collyre ou de pommade ophtalmique pour le traitement de conjonctivite bactérienne, de blépharite, ou de blépharoconjonctivite. Dans l'ensemble, le profil d'innocuité chez les enfants était comparable à celui des adultes.
• Pour les enfants de moins de 1 an, aucune recommandation de posologie ne peut être proposée compte tenu du manque de données.

Azithromycine

• Azithromycine 15 mg/g, collyre en sollution, sans restriction d'âge : Azyter®.
• Aucune étude comparative d'efficacité ou de sécurité n'a été réalisée avec l'azithromycine pour le traitement de la conjonctivite trachomateuse chez les enfants âgés de moins de 1 an.
• Si l'on tient compte de l'expérience clinique avec l'azithromycine, tant chez les enfants âgés de plus de 1 an dans le traitement de la conjonctivite trachomateuse que chez les enfants à partir de la naissance dans le cadre d'un traitement des conjonctivites bactériennes purulentes, il n'y a pas de problème de tolérance susceptible d'exclure son utilisation dans la conjonctivite trachomateuse chez les enfants de moins de 1 an.
• Selon le consensus international sur les maladies de l'œil et du tractus génital transmissibles aux nouveau-nés, les conjonctivites non trachomateuses dues à *Chlamydia*

trachomatis et les conjonctivites dues à *Neisseria gonorrhoeae* requièrent un traitement systémique.
• Chez les nouveau-nés et les nourrissons de moins de 3 mois, une conjonctivite peut accompagner une infection systémique (par exemple pneumonie, bactériémie) due à *C. trachomatis*. En cas de suspicion, un traitement systémique est requis.
• L'azithromycine ne doit pas être utilisée en prophylaxie des conjonctivites bactériennes du nouveau-né.

Céfuroxime

• Céfuroxime 50 mg poudre pour solution injectable : Aprokal®.
• La posologie optimale et la sécurité d'emploi de la céfuroxime intracamérulaire n'ont pas été établies dans la population pédiatrique.

Ofloxacine

• Ofloxacine 0,3 %, collyre en solution : Exocine®, Quinofree®.
• Les données sont insuffisantes pour établir l'efficacité et la sécurité d'emploi d'un collyre d'ofloxacine à 0,3 % dans le traitement des conjonctivites chez le nouveau-né.
• En l'absence d'évaluation, l'utilisation du collyre d'ofloxacine est déconseillée chez les nouveau-nés ayant une conjonctivite néonatale due à *N. gonorrhoeae* ou à *C. trachomatis*.

Ciprofloxacine

• Ciprofloxacine pommade ophtalmique 0,3 %, collyre solution 0,3 % : Ciloxan®.
• La ciprofloxacine (pommade ophtalmique 0,3 %) est indiquée chez les enfants à partir de l'âge de 1 an car il n'existe pas d'expérience clinique chez l'enfant de moins de 1 an.
• En l'absence d'évaluation, l'utilisation du collyre de ciprofloxacine 0,3 % et de la pommade ophtalmique de ciprofloxacine 0,3 % est déconseillée chez les nouveau-nés ayant une conjonctivite néonatale due à *N. gonorrhoeae* ou à *C. trachomatis*.
• On ignore si la ciprofloxacine est excrétée dans le lait maternel à la suite d'une administration topique oculaire. Un risque pour l'enfant allaité ne peut pas être exclu. Par conséquent, la ciprofloxacine pommade ophtalmique est contre-indiquée pendant l'allaitement.
• La sécurité d'emploi et l'efficacité du collyre de ciprofloxacine ont été évaluées chez 230 enfants âgés de 0 à 12 ans. Aucune réaction indésirable grave n'a été observée chez ces patients.

■ ANTI-INFLAMMATOIRES

DEXAMÉTHASONE

• Dexafree® (0,1 %) 1 mg/ml collyre en solution ; Maxidex® 0,1 % collyre.
• La dexaméthasone ne doit pas être utilisée chez le nourrisson.
• L'efficacité et la tolérance de la dexaméthasone n'ont pas été établies pour la population pédiatrique.
• Chez l'enfant, à partir de 2 ans, il convient d'éviter tout traitement continu de longue durée par les corticoïdes en raison d'un risque éventuel d'insuffisance surrénalienne. Un syndrome de Cushing et/ou une inhibition de la fonction surrénalienne associés à l'absorption systémique de dexaméthasone ophtalmique peuvent survenir après un traitement continu intensif ou à long terme chez des patients prédisposés, y compris chez les enfants.
• De plus, les corticoïdes peuvent entraîner une hypertonie oculaire/un glaucome (en particulier pour les patients ayant déjà eu une augmentation de la pression intraoculaire [PIO]) ainsi que la formation d'une cataracte (risque majoré chez l'enfant).

Dexaméthasone implant 700 µg

• Ozurdex®.
• Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Ozurdex® dans la population pédiatrique présentant :
  • un œdème maculaire diabétique (OMD) ;
  • un œdème maculaire suite à une occlusion de la veine centrale de la rétine ou de la branche veineuse rétinienne.
• La tolérance et l'efficacité d'Ozurdex® dans le traitement de l'uvéite chez l'enfant n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

FLUOCINOLONE

• Fluocinolone acétonide implant intravitréen 190 µg : Iluvien® 190 µg.
• Iluvien® est indiqué (chez l'adulte) dans la prévention de la rechute de l'uvéite non infectieuse récidivante affectant le segment postérieur de l'œil.
• Il n'y a pas d'utilisation justifiée de l'acétonide de fluocinolone administré par voie intravitréenne dans la population pédiatrique dans l'indication d'OMD.
• La sécurité et l'efficacité de l'acétonide de fluocinolone n'ont pas été établies dans l'uvéite de l'enfant.

DEXAMÉTHASONE ASSOCIÉE À UN ANTI-INFECTIEUX

• Dexaméthasone 1 mg/ml + néomycine 3500 U/ml collyre en solution :
  • Chibrocadron®. L'usage de ce médicament doit être évité chez les nouveau-nés et les nourrissons. La sécurité et l'efficacité chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies, et aucune donnée n'est disponible.
• Dexaméthasone 1 mg/ml + tobramycine 3 mg/ml :
  • Tobradex® collyre en suspension ;
  • Todexal® collyre en suspension.
  • Cette association peut être utilisée chez les enfants de plus de 2 ans avec le même dosage que chez les adultes. La sécurité et l'efficacité chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies, et aucune donnée n'est disponible.
  • Dans un essai clinique avec cette association pour le traitement de la conjonctivite bactérienne, 29 patients pédiatriques de 1 à 17 ans, ont été traités avec 1 ou 2 gouttes de ce collyre toutes les 4 ou 6 heures pendant 5 ou 7 jours et aucune différence n'a été observée en termes de profil de sécurité chez les adultes ou chez les enfants, y compris ceux de moins de 2 ans.
• Dexaméthasone 1 mg/ml + néomycine sulfate 3500 UI/ml + polymyxine B sulfate 6000 UI/ml : Maxidrol® collyre Maxidrol® pommade ophtalmique :
  • aucune donnée n'est disponible. L'usage de ce médicament doit être évité chez le nourrisson ;
  • en cas de traitement prolongé par corticoïdes ophtalmiques, la PIO doit être vérifiée régulièrement et fréquemment, en particulier chez les enfants, puisque le risque

d'hypertension oculaire cortico-induite peut être supérieur chez l'enfant et peut se produire plus tôt que chez l'adulte ;
- un risque pour l'enfant allaité ne peut pas être exclu. Une décision doit être prise d'arrêter l'allaitement ou d'arrêter le traitement en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour la femme.

- Dexaméthasone 0,267 mg + oxytétracycline 1,335 mg :
  - pour une capsule molle dont l'excipient est vaseline/paraffine liquide (50/50) : Sterdex® pommade ophtalmique ;
  - son utilisation doit être limitée chez l'enfant de moins de 8 ans (en raison d'un passage systémique non négligeable et du risque de coloration permanente des dents par l'oxytétracycline) ;
  - 1 à 3 applications par jour ;
  - en cas de traitement par ce médicament, l'allaitement est déconseillé.
- Dexaméthasone 1 mg/ml + framycétine sulfate 6300 UI/ml : Frakidex® collyre en solution, Frakidex® pommade ophtalmique :
  - en l'absence de donnée, il n'est pas recommandé d'utiliser l'association framycétine + dexaméthasone dans la population pédiatrique ;
  - le passage des aminosides dans le lait maternel est mal connu, mais il est probablement faible. Leur présence dans le tractus digestif du nouveau-né est considérée comme négligeable, mais elle peut provoquer une destruction de la flore digestive et entraîner la survenue de candidoses ou de diarrhées. De plus, l'ototoxicité-néphrotoxicité des aminosides constitue un risque supplémentaire. En conséquence, compte tenu du passage systémique des principes actifs à partir de la forme collyre, en cas de prescription de ce médicament, l'allaitement est déconseillé.

LES CORTICOÏDES DANS LE TRAITEMENT DE L'UVÉITE

Lors d'une atteinte antérieure, le traitement de première intention est le traitement topique au moyen de collyres corticoïdes, associés ou non à des antibiotiques, en l'absence de contre-indication vis-à-vis de la molécule associée, selon l'âge de l'enfant. Diverses spécialités sont disponibles en France :
- dexaméthasone seule : Dexokol®, Dexafree®, Maxidex® 0,1 % ;
- dexaméthasone en association avec un ou deux antibiotiques : Tobradex® ; Chibrocadron® ; Maxidrol®, Frakidex®.

Tobramycine, néomycine et framycétine sont des aminosides, et sont donc globalement contre-indiqués chez l'enfant.

La posologie dépend de l'intensité de l'inflammation. La décroissance posologique doit ensuite être progressive et adaptée à l'évolution clinique.

La couverture thérapeutique nocturne peut être assurée par l'emploi d'une pommade associant un corticoïde et un antibiotique, en respectant les précautions et les contre-indications des antibiotiques associés :
- dexaméthasone + néomycine + polymyxine B : Maxidrol® (aminoside) ;
- dexaméthasone + oxytétracycline : Sterdex® (tétracycline) ;
- dexaméthasone + framycétine : Frakidex® (aminoside).

Il est nécessaire d'ajouter au traitement anti-inflammatoire un traitement préventif de la formation de synéchies. On peut utiliser divers collyres mydriatiques, qui peuvent également avoir un effet cycloplégique antalgique complémentaire :
- tropicamide : Mydriaticum® 0,5 % ;
- atropine selon l'âge : 0,3 % avant 3 ans, 0,5 % entre 3 et 12 ans, 1 % après 12 ans. Il faut être très vigilant quant à l'âge de l'enfant et à la durée du traitement lors de la prescription d'atropine, pour éviter le développement d'une amblyopie ;
- phényléphrine : Néosynéphrine® à 2,5 % avant l'âge de 12 ans, 5 % entre 12 et 18 ans.

INDOMÉTACINE ASSOCIÉE À UN ANTI-INFECTIEUX

- Indométacine 1 mg/ml + gentamicine 3000 U/ml : Indobiotic® collyre en solution.

Les données de sécurité et d'efficacité n'ont pas été établies chez l'enfant. Les AINS passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé chez la femme qui allaite.

MODIFICATEURS DE LA RÉPONSE BIOLOGIQUE – ANTI-TNF-α

- Adalimumab, seringue préremplie 20 mg/0,2 ml : Humira® et biosimilaires.
- Il n'existe pas de forme topique, mais l'adalimumab est indiqué, par voie sous-cutanée (ce qui autorise l'auto-administration en ambulatoire), dans le traitement de l'uvéite antérieure chronique non infectieuse chez les enfants et les adolescents à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel, ou pour lesquels un traitement conventionnel est inapproprié.
- La posologie recommandée d'adalimumab pour les enfants et les adolescents dépend du poids corporel :
  - pour un poids < 30 kg : 20 mg toutes les 2 semaines en association avec du méthotrexate ;
  - pour un poids ≥ 30 kg : 40 mg toutes les 2 semaines en association avec du méthotrexate.
- Dans l'uvéite chez l'enfant et l'adolescent, aucun essai clinique n'a été conduit avec l'adalimumab sans traitement concomitant par le méthotrexate. Il est à noter que le méthotrexate n'a pas d'indication en ophtalmologie infantile, en particulier pas d'indication reconnue par l'AMM dans le traitement des uvéites.
- Lors de l'instauration du traitement par adalimumab, une dose de charge de 40 mg pour les patients ayant un poids < 30 kg ou de 80 mg pour ceux ayant un poids ≥ 30 kg peut être administrée 1 semaine avant le début du traitement d'entretien.
- Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation d'une dose de charge d'adalimumab chez les enfants âgés de moins de 6 ans.
- Une réévaluation annuelle des bénéfices et des risques associés au traitement continu à long terme est recommandée.

ANTIGLAUCOMATEUX DANS LE GLAUCOME PÉDIATRIQUE

Le tableau 14-1 énumère les antiglaucomateux dans le glaucome pédiatrique.

β-BLOQUANTS

Les β-bloquants topiques sont souvent choisis comme traitement de première intention, mais ils ont des effets indésirables systémiques bien documentés qui limitent leur utilisation chez les nourrissons, et chez les enfants ayant des voies respiratoires réactives ou porteurs de maladie cardiaque.

Tableau 14-1 – Antiglaucomateux dans le glaucome pédiatrique.

	Type de médicament	Indications	Contre-indications, effets indésirables
Agonistes α-adrénergiques Rarement utilisés, leur efficacité est limitée [14, 15] Effets systémiques : hypertension artérielle, tachycardie chez les plus jeunes enfants	Apraclonidine : Iopidine® 0,5 %, 1 % collyre en solution	Utile pendant et après la chirurgie de l'angle ; utile à court terme chez les nourrissons et après greffe de cornée	Sans danger systémique ; l'effet peut s'estomper ; rarement : allergie locale ou yeux rouges
	Brimonidine : Alphagan® 0,2 % (2 mg/ml), collyre en solution	Uniquement chez les enfants les plus âgés En 2e ou 3e intention dans le glaucome juvénile, l'aphakie et dans d'autres types de glaucome	Peut provoquer bradycardie, hypotension, hypothermie, hypotonie, apnée – surtout en cas d'association avec un β-bloquant Éviter l'utilisation chez les enfants pesant moins de 20 kg
Bêta-bloquants	β-bloquants non-sélectifs : timolol, lévobunolol, cartéolol β-bloquant sélectif : bétaxolol	Traitement de 1re intention pour de nombreux enfants, de 2e intention pour certains enfants plus âgés Les β-bloquants non sélectifs sont plus efficaces que les β-bloquants sélectifs	Effets systémiques : bradycardie, bronchospasme À éviter chez les prématurés ou en cas de petit poids et chez les enfants ayant des antécédents de réactivité bronchique : les β-bloquants sélectifs sont plus sûrs chez les enfants asthmatiques
Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique	Topique : dorzolamide, brinzolamide, 2 à 3 fois/j Oral : acétazolamide, 10–20 mg/kg/j	1re ou 2e ligne, en adjonction aux autres classes Le traitement topique est mieux toléré, mais pas aussi efficace On peut utiliser les deux si nécessaire	Les collyres présentent peu d'effets indésirables systémiques. Chez les enfants dont la cornée est fragile, en particulier après greffe de cornée, on les réserve comme option ultérieure. Le dorzolamide peut provoquer un picotement. Une acidose métabolique peut survenir avec un traitement oral, rarement avec un traitement topique chez le nouveau-né
Myotiques	Pilocarpine	Utilisée après une chirurgie de l'angle et parfois dans le glaucome juvénile. Dans le glaucome congénital, la pilocarpine est moins efficace pour réduire la pression intraoculaire	Céphalées, picotements, toux Peut induire une bascule posturale myopique
Analogues de prostaglandines	Latanoprost, travoprost, bimatoprost,	1re, 2e et 3e ligne dans le glaucome juvénile Habituellement en 2e ou 3e ligne après les β-bloquants et les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique topiques	Relativement sûrs chez les enfants ; on peut observer une modification de la longueur et de l'implantation des cils. En cas d'utilisation unilatérale, des rougeurs sont fréquentes, en particulier avec le bimatoprost. Risque de modification de la couleur de l'iris

Un bon contrôle de la PIO a été obtenu avec le timolol en monothérapie chez environ 75 % des enfants dans le cadre d'un essai prospectif d'une durée de 3 mois, avec une concentration de 0,25 % prescrite aux enfants de moins de 2 ans et de 0,5 % aux enfants plus âgés.

Les concentrations plasmatiques de timolol après administration topique chez les enfants sont en général plus élevées que celles des adultes et peuvent être plus de 30 fois plus élevées chez les nourrissons, atteignant des niveaux supérieurs à ceux qui sont obtenus avec le β-bloquant administré par voie systémique. Des effets indésirables systémiques tels que bradycardie, fatigue et hypotension artérielle sont observés chez 3 à 6 % des enfants. Une « respiration sifflante » a été observée chez 10 % des enfants, soulignant les effets indésirables bronchopulmonaires à médiation β_2-adrénergique chez les enfants sensibles.

INHIBITEURS DE L'ANHYDRASE CARBONIQUE

Le brinzolamide n'est pas recommandé chez les nourrissons, les enfants et les adolescents.

En cas d'échec de la monothérapie, les combinaisons à dose fixe peuvent offrir des avantages supplémentaires pour abaisser la PIO tout en gardant le calendrier simple des médicaments prescrits. Plusieurs médicaments combinés à dose fixe sont disponibles, notamment le dorzolamide 2,0 %-timolol 0,5 % (Cosopt®), la brimonidine 0,2 %-timolol 0,5 % (Combigan®) et le brinzolamide 1 %-brimonidine 0,2 % (Simbrinza®). Aucun de ces médicaments en association à dose fixe n'a fait l'objet d'études approfondies dans la population pédiatrique, et l'expérience clinique avec la brimonidine 0,2 %-timolol 0,5 % et le brinzolamide 1 %-brimonidine 0,2 % fait défaut compte tenu de la contre-indication

relative de l'utilisation de la brimonidine chez les jeunes enfants (contre-indication de la brimonidine avant 12 ans).

L'association dorzolamide-timolol offre une réduction moyenne de la PIO de 4,3 mmHg et l'effet persiste davantage que celui d'autres médicaments antiglaucomateux. Cependant, environ 4 % à 6 % des enfants ont présenté des effets indésirables respiratoires.

ANALOGUES DE PROSTAGLANDINES

Les analogues de prostaglandines disponibles en France sont le bimatoprost 0,1 et 0,3 mg/ml, le latanoprost 0,05 mg/ml et le travoprost 0,04 mg/ml. Le latanoprost est modérément efficace en monothérapie et fournit peu d'effet supplémentaire sur la PIO chez les jeunes enfants. Chez les enfants plus âgés, en particulier ceux qui sont porteurs d'un diagnostic de glaucome juvénile à angle ouvert, l'adjonction de latanoprost peut entraîner une réduction supplémentaire substantielle de la PIO. Le profil de sécurité du latanoprost semble excellent.

MYDRIATIQUES ET CYCLOPLÉGIQUES

CONTEXTE DE LA POPULATION

Les enfants sont plus particulièrement à risque de développer des effets indésirables systémiques après l'instillation d'un collyre d'atropine pouvant entraîner une augmentation de la fréquence cardiaque [16], ou de phényléphrine pouvant entraîner une augmentation de la tension artérielle.

Ils sont également plus sensibles aux effets centraux de l'atropine et de dérivés atropiniques que les adultes. Des cas graves d'effets indésirables, parfois mortels, ont été rapportés chez des enfants ayant reçu des collyres mydriatiques ou une association de collyres mydriatiques, l'imputabilité pouvant être partagée entre le collyre lui-même, le stress de l'examen et la pathologie initiale des enfants.

RAPPEL DES RÈGLES D'UTILISATION

- Chez le prématuré et le nouveau-né, une grande prudence s'impose lors de l'administration des collyres mydriatiques, en raison des risques digestifs (distension abdominale, iléus, occlusion) et hémodynamiques.
- Pour une mydriase, il faut préférer l'utilisation du tropicamide (Mydriaticum®) à celle de l'atropine, compte tenu du profil de tolérance, associé à la phényléphrine 2,5 % si nécessaire (associé à une compression des points lacrymaux).
- Se rappeler que seuls l'atropine et le cyclopentolate ont un effet cycloplégiant.
- Chez tous les enfants, il faut tenir compte du délai d'obtention de la mydriase avant une éventuelle nouvelle administration du collyre.
- Adapter le dosage de la phényléphrine à l'âge : dosage à 2,5 % pour les enfants de moins de 12 ans, dosage à 5 % entre 12 et 18 ans.
- Ne pas dépasser les posologies maximales recommandées dans un intervalle de temps donné (respecter l'espacement recommandé entre les instillations).
- Ne pas doubler l'administration, sauf si la première goutte n'a pas atteint l'œil.
- Évaluer soigneusement et prendre en compte les risques supplémentaires liés à une éventuelle comorbidité.
- Administrer avec précaution chez les patients présentant des symptômes d'une atteinte du système nerveux central.
- Faire plus particulièrement attention au risque de surdosage en cas d'iris foncé (les iris foncés se dilatant moins facilement que les iris clairs).
- Appuyer sur l'angle interne de l'œil pendant 30 secondes pour occlure les points lacrymaux.
- Essuyer la part du collyre administré qui s'écoule sur la joue de l'enfant (pour éviter toute ingestion, limiter les effets systémiques et, chez le prématuré, éviter le risque de passage au travers de la peau).
- Vérifier l'efficacité correspondant à une bonne dilatation, sans quoi l'examen sera inutile et non contributif.
- Ne pas laisser les collyres à portée des enfants (un flacon peut être assimilé à un petit biberon, ou un jouet).

« Utilisation des collyres mydriatiques en pédiatrie pour la dilatation pupillaire : prématurés, nouveau-nés, enfants »

Dans cette fiche d'information de la Société française d'ophtalmologie (SFO), il est précisé : « pour une cycloplégie plus complète ou si le cyclopentolate est insuffisant (enfants mélanodermes notamment) ou contre-indiqué : atropine 1 goutte 2 fois par jour pendant 5 à 7 jours avant la mesure (0,3 % jusqu'à 2 ans, 0,5 % au-delà) ».

Il existe trois concentrations de collyres d'atropine à visée cycloplégiante pour couvrir les différentes classes d'âge :

- avant 2 ans : atropine à 0,3 % ;
- entre 2 et 8 ans : atropine à 0,5 % ;
- après 8 ans : atropine à 1 %.

« On peut remarquer que la dose maximale administrable avec une préparation d'atropine 0,3 % est de 558 µg (2 gouttes/œil, 3 fois/j) pour un enfant de 30 à 36 mois, alors qu'elle est seulement de 465 µg (1 goutte/œil, 3 fois/j) avec l'atropine 0,5 % pour un enfant de 3 à 12 ans. Ces doses ont été calculées en prenant en compte le fait qu'une goutte d'atropine 0,3 % et une goutte d'atropine 0,5 % contiennent respectivement 93 µg et 155 µg d'atropine selon les monographies. Une dose maximale plus faible aurait été attendue chez un enfant plus jeune. C'est pourquoi nous recommandons d'utiliser l'atropine 0,3 % et 0,5 % à la dose de 1 goutte/œil, 2 fois/j en posologie usuelle pour leur tranche d'âge respective*. »

* Source : Denis D. Ophtalmologie pédiatrique. Rapport de la Société française d'ophtalmologie. Paris : Elsevier Masson ; 2017.

ATROPINE 0,01 % COLLYRE HOSPITALIER

- L'atropine a démontré un effet freinateur sur l'évolution de la myopie.
- Le collyre d'atropine 1 % offre la plus grande efficacité sur le contrôle de la myopie. Cependant, son utilisation est limitée par des effets indésirables sévères sur la vision et la photophobie. L'évaluation comparative de collyres d'atropine à 0,5 %, 0,1 % et 0,01 % sur 400 enfants myopes montre que la préparation à 0,01 % présente la concentration optimale avec une bonne efficacité et des effets

indésirables minimes. C'est cette option qui a été retenue dans le monde entier.
• Afin de réduire les effets indésirables de l'atropine (photosensibilité par la mydriase, perte de la vision nette de près par inhibition de l'accommodation), la concentration réduite à 0,01 % a été évaluée. Celle-ci était mieux tolérée, cliniquement [17–19].
• Une étude contrôlée récente de collyres de faible concentration d'atropine 0,05 %, 0,025 %, 0,01 % risque toutefois de faire évoluer ce choix : une étude portant sur 438 enfants myopes a montré que le collyre d'atropine à 0,05 % permettait d'obtenir un meilleur profil d'efficacité et d'innocuité [20].
• On a recours à des préparations hospitalières.
• Atropine 0,01 % ou 0,05 % chez les enfants de plus de 4 ans : 1 goutte/jour au long cours.

ATROPINE 0,3 % COLLYRE

• Chez les enfants de moins de 30 mois (hors AMM) : 1 goutte/œil, 2 fois/jour.
• Chez les enfants de moins de 30 à 36 mois : 1 goutte/œil, 2 fois/jour.
• *Ne jamais dépasser* 2 gouttes/œil, 3 fois/jour.

ATROPINE 0,5 % COLLYRE

• Enfants de 2-3 ans à 12 ans : 1 goutte/œil, 2 fois/jour.
• *Ne jamais dépasser* 1 goutte/œil, 3 fois/jour.

ATROPINE 1 % COLLYRE HOSPITALIER

• Atropine 1 % chez les enfants de plus de 12 ans : 1 goutte/œil, 2 fois/jour.
• *Ne jamais dépasser* 2 gouttes/œil 2 à 4 fois/jour.

CYCLOPENTOLATE

• Skiacol® 0,5 % :
  • jeunes enfants (1 an à 3 ans) : une seule goutte instillée dans chaque œil ;
  • enfants (3 ans à 12 ans) : une seule goutte instillée dans chaque œil. En cas de mydriase insuffisante, et uniquement dans ce cas, une 2e instillation peut être administrée dans les 10 à 30 minutes suivant la 1re instillation.
• En pratique : 1 goutte, 2 ou 3 fois en 15 minutes = 1 goutte dans chaque œil, renouvelable 1 ou 2 fois.

TROPICAMIDE

• Mydriaticum® 0,5 %, mydriase pour examen ou chirurgie : 1 ou 2 gouttes/œil 15 minutes avant l'examen (à renouveler éventuellement toutes les 5 minutes, maximum de 6 gouttes) – non cycloplégiant.

Recommandations pour l'administration d'un mydriatique en pédiatrie
Il est recommandé :
• d'appuyer sur l'angle interne de l'œil lors de l'application d'un collyre ;
• de fermer la paupière ;
• d'essuyer sur la joue de l'enfant la partie de collyre administré qui s'y écoule.

Protocole pour la dilatation pupillaire chez le prématuré, le nourrisson, l'enfant
• Chez le nourrisson et l'enfant :
  • tropicamide à deux ou trois reprises dans les 30 minutes qui précèdent l'examen ;
  • en cas de dilatation insuffisante (enfants mélanodermes notamment), possibilité d'ajouter une goutte d'atropine (0,3 % jusqu'à 2 ans, 0,5 % au-delà).
• Chez le prématuré : tropicamide + néosynéphrine 2,5 % (préparation hospitalière) : 1 goutte 30 minutes, puis une autre 15 minutes avant l'examen.

Protocole pour la cycloplégie chez le nourrisson, l'enfant
• Cyclopentolate (Skiacol®) : 1 goutte et une autre goutte 10 minutes après, mesure 45 à 60 minutes après la première instillation. Contre-indiqué avant 1 an et en cas d'antécédents de convulsions.
• Pour une cycloplégie plus complète ou si le cyclopentolate est insuffisant (enfants mélanodermes notamment) ou contre-indiqué, atropine 1 goutte 2 fois par jour pendant 5 à 7 jours avant la mesure (0,3 % jusqu'à 2 ans, 0,5 % au-delà).

SYMPATHOMIMÉTIQUES, ANTIGLAUCOMATEUX EXCLUS

PHÉNYLÉPHRINE

Phényléphrine 2,5 % collyre en solution (Néosynéphrine®)

• Selon les monographies, 1 goutte de phényléphrine 2,5 % contient 0,75 mg de phényléphrine, alors que 1 goutte de phényléphrine 5 % contient 2,25 mg de phényléphrine et 1 goutte de phényléphrine 10 % contient 3,4 mg ou 4,5 mg de phényléphrine (respectivement pour les conditionnements en unidose ou multidose).
• Le volume des gouttes délivrées par administration varie selon les présentations de phényléphrine :
  • 30 µl pour le dosage à 2,5 % ;
  • 45 µl pour le dosage à 5 % ;
  • entre 28 et 42,8 µl pour l'unidose à 10 % ;
  • 45 µl pour la forme multidose à 10 %.
• Ces variations seraient expliquées par la méthode d'ouverture variable de l'unidose ou du flacon (languette d'ouverture coupée manuellement) et le degré d'inclinaison du collyre lors de l'administration, paramètre bien difficile à contrôler en pratique. La nouvelle présentation de la phényléphrine (Néosynéphrine®) 2,5 % doit être désormais impérativement recommandée chez les enfants.

Néonatologie

Le collyre de Néosynéphrine® à 2,5 % doit être administré avec prudence chez les nouveau-nés et les nourrissons anciens prématurés (utilisation dans le cadre de la surveillance de la rétinopathie du prématuré) en raison d'effets hémodynamiques liés à un puissant effet vasoconstricteur. Ces effets peuvent se traduire cliniquement par un malaise, des pauses respiratoires,

une hypertension artérielle, des bradycardies profondes et une désaturation. Il convient donc de surveiller étroitement le nouveau-né ou le nourrisson ancien prématuré, par monitorage cardiorespiratoire, et d'effectuer un contrôle tensionnel durant (au moins) les 30 minutes suivant l'instillation.

Prématuré, nouveau-né (0 à 27 jours) et nourrisson (28 jours à 2 ans)

- L'instillation est limitée à une seule goutte dans l'œil sans renouvellement.
- Chez les prématurés de poids ≤ 1500 g, les données disponibles sont limitées.

Enfants de 2 ans à 12 ans

- Une instillation dans l'œil.
- Il n'est généralement pas nécessaire de renouveler l'application.

Adolescents de 12 à 18 ans

- Si nécessaire, l'instillation est renouvelée après 15 minutes à 20 minutes. La dose maximale ne doit pas dépasser deux instillations.
- Le risque de toxicité est plus élevé chez l'enfant et le sujet âgé.
- Chez tous les enfants, il convient de ne pas dépasser les posologies maximales recommandées dans un intervalle de temps donné (respecter l'espacement recommandé entre deux instillations).
- Il n'y a pas de données concernant le passage de la phényléphrine dans le lait maternel. Cependant, compte tenu des possibles effets cardiovasculaires et neurologiques des vasoconstricteurs, l'allaitement est déconseillé en cas de traitement oculaire de la mère par phényléphrine.

Phényléphrine 5 %

- Collyre en solution, Néosynéphrine®.
- Adolescents (12 à 18 ans) : une goutte dans l'œil à renouveler si nécessaire après 15 à 20 minutes, sans dépasser 2 gouttes.
- Contre-indication chez l'enfant âgé de moins de 12 ans.
- Il n'y a pas de données concernant le passage de la phényléphrine dans le lait maternel. Cependant, compte tenu des possibles effets cardiovasculaires et neurologiques des vasoconstricteurs, la prise de ce médicament est déconseillée pendant l'allaitement.

Phényléphrine 10 %

- Collyre en solution, Néosynéphrine®.
- Contre-indication chez l'enfant âgé de moins de 12 ans.
- Il n'existe aucune donnée chez l'enfant âgé de 12 à 18 ans.

L'utilisation du collyre de Néosynéphrine® à 10 % n'est pas recommandée chez ces patients.

■ DÉCONGESTIONNANTS ET ANTI-ALLERGIQUES

TRAITEMENT DE LA KÉRATOCONJONCTIVITE VERNALE

La kératoconjonctivite vernale se prête à une évolution séquentielle de la thérapeutique qui dépend de la sévérité de la maladie. Les symptômes de démangeaisons, de brûlures et d'irritations peuvent être gérés avec des compresses fraîches et des rinçages au moyen de sérum physiologique. Les larmes artificielles sans conservateur peuvent être utilisées sans restriction. Ces mesures simples apportent un soulagement symptomatique significatif.

Parmi les médicaments topiques, les antihistaminiques (lévocabastine 0,05 %) et les stabilisateurs de mastocytes (cromoglycate de sodium 2 %) semblent apporter un certain confort. À noter que, malgré le rôle majeur de l'histamine dans cette maladie, les antihistaminiques seuls ne se sont pas révélés extrêmement efficaces [21]. Les médicaments à double action, antihistaminiques H_1 et stabilisateurs des mastocytes (olopatadine 0,1 %), sont efficaces dans le traitement de la conjonctivite allergique et peuvent être utilisés en cas de kératoconjonctivite vernale.

Dans la plupart des cas, les corticoïdes sont très efficaces, en particulier pour calmer les exacerbations de la maladie. Cependant, leur profil d'effets indésirables (cataracte, glaucome, infection herpétique) en fait un choix discutable pour une prise en charge à long terme. L'utilisation d'antihistaminiques/stabilisateurs de mastocytes comme traitement d'entretien, entrecoupée par des cures courtes de stéroïdes topiques pendant les exacerbations, est une pratique courante. Prednisolone, fluorométholone et dexaméthasone sont alors envisageables.

Les immunosuppresseurs, ciclosporine et tacrolimus, qui agissent en inhibant l'activation des lymphocytes T, présentent une remarquable efficacité. Une amélioration significative a été rapportée en utilisant des formulations de ciclosporine à 2 % ; la réponse a été rapide mais a réapparu après l'arrêt du traitement. Selon les études, l'utilisation est sans danger chez les enfants (faible passage systémique) et les effets indésirables se limitent principalement à l'intolérance locale au début du traitement. La formulation présentant la plus faible concentration (ciclosporine 0,05 %) est, selon l'étude VEKTIS, efficace, ce qui lui a permis de bénéficier d'une AMM européenne, spécifiquement pour la kératoconjonctivite vernale (Verkazia®) [22].

L'utilisation du tacrolimus topique s'est révélée prometteuse, des études faisant état d'une réduction impressionnante et rapide de la taille des papilles géantes. Il semble également être mieux toléré que la ciclosporine [23]. Mais la stabilisation à long terme au moyen d'un traitement topique semble difficile à obtenir.

SYMPATHOMIMÉTIQUES UTILISÉS COMME DÉCONGESTIONNANTS

- Naphazoline en association : collyre Bleu Laiter®, flacon de 10 ml, à éviter.

ANTI-ALLERGIQUES ET STABILISANTS MASTOCYTAIRES

- Cromoglicique acide : cromoglycate 2 % Opticron® 2 % et génériques.
- Lévocabastine : Levophta® 0,05 % Levofree® 0,05 %, Allergiflash® 0,05 %.
- Azélastine : Allergodil® 0,05 % ; médicament non recommandé chez l'enfant de moins de 4 ans.
- Kétotifène : Kétotifène® 0,25 mg/ml, collyre en solution et génériques ; non recommandé chez les enfants âgés de moins de 3 ans.
- Olopatadine : Opatanol® 1 mg/ml, collyre en solution ; non recommandé chez les enfants âgés de moins de 3 ans.
- Épinastine : Purivist® 0,5 mg/ml collyre en solution :
  - la sécurité et l'efficacité de l'épinastine sont établies chez les enfants âgés de 12 ans et plus ;
  - chez les enfants âgés de 3 à 12 ans, les données de sécurité sont limitées. Les seuls effets indésirables liés au traitement sont la formation de follicules conjonctivaux (6,3 %) et une hyperhémie conjonctivale (1,6 %).

DIVERS ANTI-ALLERGIQUES

- Sel sodique de l'acide N-acétyl-aspartyl glutamique 4,9 % :
  - Naabak® collyre en solution ;
  - Naaxia®, collyre en solution (présence de chlorure de benzalkonium).
- Absence d'étude chez l'enfant de moins de 4 ans.

■ ANESTHÉSIQUES LOCAUX

OXYBUPROCAÏNE

- Cébésine® 0,4 % collyre en solution.
- Aucune restriction d'usage chez l'enfant. En raison de l'absence de données du passage de ce médicament dans le lait maternel, l'utilisation de ce collyre ne doit être envisagée qu'en cas de nécessité et en suspendant l'allaitement.

TÉTRACAÏNE

- Tétracaïne® 1 % collyre en solution.
- La sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont pas été établies pour la population pédiatrique. Néanmoins, il est connu que l'activité métabolique des choline-estérases plasmatiques n'atteint un niveau normal qu'à partir de l'âge de 1 mois, ce qui contre-indique la tétracaïne chez le prématuré.

LIDOCAÏNE

- Ophtésic® 20 mg/g gel ophtalmique.
- La sécurité et l'efficacité d'Ophtesic® chez les enfants n'ont pas été établies. La lidocaïne est excrétée dans le lait maternel. Aucun effet chez les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique de la femme qui allaite à la lidocaïne est négligeab-le.

■ DIVERS

COLORANTS – FLUORESCÉINE

- Solution injectable de fluorescéine sodique 10 %, Fluocyne® 10 % :
  - la sécurité chez les enfants n'a pas été établie ;
  - l'allaitement doit être interrompu pendant 7 jours ;
  - Fluocyne® 10 % peut être utilisée en solution buvable avec adaptation posologique.
- Fluorescéine® 0,5 %, collyre en solution :
  - la fluorescéine est excrétée dans le lait. Il est recommandé d'interrompre l'allaitement pendant les 2 jours qui suivent l'examen.

AGENTS CONTRE LES DÉSORDRES VASCULAIRES OCULAIRES

Agents anti-angiogéniques

Ranibizumab

- Lucentis® 10 mg/ml solution injectable ophtalmique.
- Le ranibizumab est indiqué chez les prématurés dans le traitement de la rétinopathie du prématuré (RP) avec atteinte de la :
  - zone I (stade 1+, 2+, 3 ou 3+) ;
  - zone II (stade 3+) ;
  - ou la forme agressive postérieure de la RP.
- Chez les prématurés :
  - la dose recommandée de ranibizumab est de 0,2 mg, administrée par injection intravitréenne. Cette dose correspond à un volume injecté de 0,02 ml. Chez les prématurés, le traitement de la RP est initié par une injection unique dans chaque œil, et le ranibizumab peut être administré bilatéralement le même jour. Au total, jusqu'à trois injections par œil peuvent être administrées au cours des 6 mois d'initiation du traitement s'il y a des signes d'activité de la maladie ;
  - la seringue de haute précision à faible volume doit être utilisée avec l'aiguille d'injection (30 G × ½). L'aiguille d'injection doit être introduite dans l'œil 1,0 à 2,0 mm en arrière du limbe avec l'aiguille orientée vers le nerf optique ;
  - on ne sait pas si le ranibizumab est excrété dans le lait maternel. L'allaitement n'est pas recommandé durant l'utilisation du ranibizumab.
- La sécurité et l'efficacité du ranibizumab chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans pour d'autres indications que celle de la RP n'ont pas été établies. Les données disponibles chez les patients adolescents âgés de 12 à 17 ans ayant une baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne ne permettent pas d'établir de recommandation concernant la posologie.

Aflibercept

- Eylea® 40 mg/ml solution injectable ophtalmique.
  - La sécurité et l'efficacité de l'aflibercept dans le traitement de la RP ont été évaluées dans l'étude de phase 3 FIREFLEYE.
  - L'EMA a adopté un avis positif pour une extension d'indication pour Eylea® (aflibercept) en injection intravitréenne pour le traitement des prématurés atteints de RP en novembre 2022.
  - La dose utilisée est habituellement de 0,4 mg/0,01 ml.

Bévacizumab

- Bévacizumab Avastin® (RTU) lyophilisat pour perfusion est utilisé largement dans le monde dans cette indication à la dose de 0,625 mg/0,01 ml. Il n'a pas d'AMM en France.

AUTRES MÉDICAMENTS OPHTALMOLOGIQUES

Rétinol

- Vitamine A® 25 000 UI/100 g, pommade ophtalmique ; aucune donnée n'est disponible.
- Vitamine A® 150 000 UI pour 100 ml de collyre en solution : à utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables.

Ciclosporine

- Ciclosporine 0,1 % collyre :
  - Ikervis® 1 mg/ml, collyre en émulsion ;
  - Verkazia® 1 mg/ml, collyre en émulsion.
- Selon le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ces deux spécialités, il n'y a pas d'utilisation justifiée de la ciclosporine chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans dans l'indication du traitement de la kératite sévère chez des patients présentant une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux.
- Préparations hospitalières de ciclosporine :
  - ciclosporine 20 mg/ml (2 %) ;
  - ciclosporine 10 mg/ml (1 %) ;
  - ciclosporine 5 mg/ml (0,5 %).
- Principalement utilisées dans la prévention du rejet de greffe de cornée à haut risque de rejet.
- Utilisation dans certaines situations non chirurgicales : œil sec sévère, maladie de Stevens-Johnson.

Cellules souches limbiques pour transplantation autologue

- Holoclar®, 79 000 à 316 000 cellules/cm^2.
- Il n'existe pas de données sur la sécurité de Holoclar® chez les enfants âgés de 0 à 7 ans et seulement des données limitées chez les patients âgés de 8 à 17 ans.
- Le profil des effets indésirables chez les patients pédiatriques inclus dans les essais HLSTM01 (âgés de 13, 14 et 16 ans) et HLSTM02 (âgés de 8 et 14 ans) n'a pas été différent de celui de la population adulte.

Larmes artificielles et diverses autres préparations

- Aquarest® 0,2 % gel ophtalmique.
- Artelac® 1,6 mg/0,5 ml collyre en solution.
- Celluvisc® 4 mg/0,4 ml collyre en solution.
- Dulcilarmes® 1,5 % collyre en solution.
- Fluidabak® 1,5 %, collyre en solution.
- Gel Larmes®, gel ophtalmique.
- Lacrifluid®- 0,13 % collyre en solution.
- Lacrigel®, gel ophtalmique.
- Lacrinorm® 0,2 % gel ophtalmique.
- Lacryvisc® gel ophtalmique.
- Larmabak® 0,9 %, collyre en solution.
- Larmes Artificielles® 1,4 % collyre en solution.
- Liposic® 2 mg/g gel ophtalmique.
- Nutrivisc® 5 % collyre en solution.
- Refresh® collyre en solution.
- Sensivision au Plantain® collyre en solution.
- Siccafluid® 2,5 mg/g, gel ophtalmique.
- Unifluid® 6 mg/0,4 ml collyre en solution.
- Unilarm® collyre en solution.
- Vitamine B12® 0,5 p. 1000 collyre en solution.
- Dulcilarmes® 1,5 % collyre en solution.

La sécurité et l'efficacité de ces médicaments chez les enfants et les adolescents, à la posologie recommandée chez les adultes, n'ont été établies que par l'expérience clinique, mais il n'existe pas de donnée d'essai clinique disponible.

Mercaptamine (cystéamine)

- Cystadrops® 3,8 mg/ml collyre en solution.
- La sécurité et l'efficacité de la cystéamine chez les enfants âgés de 0 à 2 ans n'ont pas été établies. Mais des données sont attendues sous peu.
- En revanche, la cystéamine peut être administrée aux enfants de plus de 2 ans à la même posologie que pour les adultes.

Ocriplasmine

- Jetra® 0,5 mg/0,2 ml, solution à diluer injectable, 1 flacon de 0,20 ml.
- L'utilisation d'ocriplasmine dans l'indication de la traction vitréo-maculaire (TVM) n'est pas justifiée chez les enfants âgés de moins de 18 ans, y compris lorsqu'elle est associée à un trou maculaire d'un diamètre inférieur ou égal à 400 µ.

Cénégermine

- Oxervate® 20 µg/ml collyre (non recommandé chez l'enfant).

Vorétigène néparvovec

- Luxturna® 10^{12} génomes de vecteur/ml solution injectable ophtalmique.
- La sécurité et l'efficacité chez des enfants âgés de moins de 4 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les enfants.

Approches innovantes génétiques et cellulaires du traitement des maladies oculaires de l'enfant

THÉRAPIE GÉNIQUE

La thérapie génique pour la dystrophie rétinienne héréditaire à médiation *RPE65* biallélique a fait l'objet de nombreux essais cliniques, menant à la première thérapie génique oculaire approuvée par l'EMA en novembre 2018, pour le traitement d'une maladie rétinienne héréditaire [24]. Voretigene neparvovec (Luxturna®), administré par injection sous-rétinienne, utilise un virus adéno-associé (AAV) non réplicatif comme vecteur pour transférer une copie fonctionnelle du gène *RPE65* dans les cellules de l'épithélium pigmentaire. Les résultats sont encourageants, notamment lorsque le traitement a pu être administré précocement [25].

D'autres approches, prometteuses, ont été étudiées, comme l'injection intravitréenne d'oligonucléotides antisens, qui induisent une suppression persistante des transcrits d'ARN pathologiques par saut d'exon, par exemple pour l'amaurose congénitale CEP290-Leber [26].

Une troisième approche potentiellement intéressante est l'édition du génome médiée par CRISPR/Cas9 [27], également évaluée pour l'amaurose congénitale CEP290-Leber. L'essai clinique en cours évalue l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité de doses uniques croissantes d'EDIT-101, un nouveau produit d'édition de gènes conçu pour éliminer la mutation du gène *CEP290*, administré par injection sous-rétinienne [28].

L'ataluren, une thérapie de suppression des mutations non-sens, permet la lecture ribosomique de l'ARNm contenant des codons de terminaison prématurés, entraînant la production d'une protéine de pleine longueur. L'administration post-natale d'un collyre d'ataluren inverse les malformations congénitales des tissus chez les souris Pax6Sey+/– [29]. Un essai clinique de phase II évaluant l'ataluren par voie orale, qui est déjà approuvé pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne, n'a pas atteint son critère d'évaluation principal [30]. Un collyre d'ataluren a été mis au point et fera prochainement l'objet d'une étude clinique [31].

Une limitation majeure de la thérapie génique pour les maladies oculaires congénitales est la fenêtre chronologique permettant de mettre en place un traitement efficace. Les vecteurs viraux ne peuvent pas atteindre les cellules cibles du fœtus ; or, une majorité des troubles précoces présentent déjà de graves anomalies du développement ou une perte cellulaire à la naissance, ce qui limite le potentiel de ces thérapies.

PHARMACOLOGIE TRADITIONNELLE

Les médicaments présentant des structures moléculaires de petite taille offrent un intérêt théorique par leur capacité de traverser la barrière hémato-encéphalique (ou même placentaire), dans le traitement des maladies oculaires/neurologiques néonatales [32]. Pour autant, les spécificités d'expression des transporteurs et enzymes dans les tissus oculaires au cours du développement et chez le nourrisson sont peu connues, exposant au risque de surdosage et de toxicité.

Des antioxydants (vitamine A, vitamine B3, acides gras oméga-3 comme acide docosahexaénoïque, caroténoïdes comme la lutéine), mais aussi des facteurs anti-apoptotiques très divers (un sel biliaire, l'acide tauro-ursodésoxycholique ; un inhibiteur de MAO, la rasagiline ; un progestatif, le norgestrel ; et un inhibiteur de sérine palmityltransférase, la myriocine) et des facteurs neurotrophiques (le facteur neurotrophique ciliaire [CNTF], facteur neurotrophique dérivé du cerveau [BDNF]) ont été évalués dans le traitement des maladies dégénératives de la rétine [33]. Les anticorps thérapeutiques ont été largement utilisés pour neutraliser les facteurs bioactifs comme le VEGF [34] ou de médiateurs de l'inflammation comme le TNF-alpha [35]. À ce jour, très peu de médicaments administrés par voie intravitréenne ont été approuvés en raison de l'absence d'études.

■ THÉRAPIE CELLULAIRE

Quelques tentatives ont été faites pour stimuler la régénération des cellules perdues à partir d'autres types de cellules, tandis que d'autres ont généré les types de cellules désirées à partir de cellules souches pluripotentes et transplanté les produits dans l'œil [36], mais la transplantation de ces cellules n'a pas encore donné les résultats escomptés dans les maladies dégénératives de la rétine. On se heurte à plusieurs difficultés : la stabilité génomique ou de potentiels effets indésirables comme la formation de tumeurs ou la dégénérescence des cellules transplantées. Des recherches sont encore nécessaires pour permettre l'intégration fonctionnelle correcte des cellules transplantées dans la rétine de l'hôte avec un minimum d'effets indésirables [37]. Les potentiels d'intégration seraient meilleurs dans la rétine en développement, mais les risques non maîtrisés, encourus à ce jour, ne permettent pas d'envisager ces stratégies en clinique.

BIBLIOGRAPHIE

Les références peuvent être consultées en ligne à l'adresse suivante : http://www.em-consulte.com/e-complement/477020.

Bibliographie

[1] Cumberland PM, Pathai S, Rahi JS, Millennium Cohort Study Child Health Group. Prevalence of eye disease in early childhood and associated factors : findings from the millennium cohort study. Ophthalmology 2010;117(2184-2190):e1–3.

[2] Yaffe SJ, Aranda JV. Neonatal and pediatric pharmacology : therapeutic principles in practice. Lippincott Williams and Wilkins; 2004.

[3] Chung I, Buhr V. Topical ophthalmic drugs and the pediatric patient. Optom 2000;71:511–8.

[4] Permanand G, Mossialos E, McKee M. The EU's new paediatric medicines legislation : serving children's needs ? Arch Dis Child 2007;92(9):808–11.

[5] Metry DW, Hebert AA. Topical therapies and medications in the pediatric patient. Pediatr Clin North Am 2000;47(4):867–76.

[6] Ku LC, Smith PB. Dosing in neonates : special considerations in physiology and trial design. Pediatr Res 2015;77(1):2–9.

[7] Coppens G, Stalmans I, Zeyen T, et al. The safety and efficacy of glaucoma medication in the pediatric population. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2009;46(1):12–8.

[8] Batchelor HK, Marriott JF. Formulations for children : problems and solutions. Br J Clin Pharmacol 2015;79(3):405–18.

[9] Palmer EA. How safe are ocular drugs in pediatrics ? Ophthalmology 1986;93(8):1038–40.

[10] Fortinguerra F, Clavenna A, Bonati M. Ocular medicines in children : the regulatory situation related to clinical research. BMC Pediatr 2012;12:8.

[11] Patton TF, Robinson JR. Pediatric dosing considerations in ophthalmology. J Pediatr Ophthalmol 1976;13(3):171–8.

[12] Walsh J, Bickmann D, Breitkreutz J. European Paediatric Formulation Initiative (EuPFI). Delivery devices for the administration of paediatric formulations : overview of current practice, challenges and recent developments. Int J Pharm 2011;415(1-2):221–31.

[13] Isenberg SJ, Apt L, Wood M. A controlled trial of povidone–iodine as prophylaxis against ophthalmia neonatorum. N Engl J Med 1995;332:562–6.

[14] Enyedi LB, Freedman SF. Safety and efficacy of brimonidine in children with glaucoma. J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strasbismus 2001;5(5):281–4.

[15] Chang L, Ong EL, Bunce C, et al. A review of the medical treatment of pediatric glaucomas at Moorfields Eye Hospital. J Glaucoma 2013;22(8):601–7.

[16] Merli GJ, Weitz H, Martin JH, et al. Cardiac dysrhythmias associated with ophthalmic atropine. Arch Intern Med 1986;146(1):45–7.

[17] Chia A, Chua WH, Cheung YB, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia : safety and efficacy of 0.5 %, 0.1 %, and 0.01 % doses (Atropine for the Treatment of Myopia 2). Ophthalmology 2012;119(2):347–54.

[18] Chia A, Li W, Tan D, Luu CD. Full-field electroretinogram findings in children in the atropine treatment for myopia (ATOM2) study. Doc Ophthalmol 2013;126(3):177–86.

[19] Yam JC, Jiang Y, Tang SM, et al. Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study : a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of 0.05 %, 0.025 %, and 0.01 % atropine eye drops in myopia control. Ophthalmology 2019;126(1):113–24.

[20] Yam JC, Li FF, Zhang X. Two-year clinical trial of the Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study : phase 2 report. Ophthalmology 2020;127(7):910–9.

[21] Verin P, Allewaert R, Joyaux JC, et al. Lodoxamide Study Group. Comparison of lodoxamide 0.1 % ophthalmic solution and levocabastine 0.05 % ophthalmic suspension in vernal keratoconjunctivitis. Eur J Ophthalmol 2001;11(2):120–5.

[22] Bremond-Gignac D, Doan S, Amrane M, et al, VEKTIS Study Group. Twelve-month results of cyclosporine a cationic emulsion in a randomized study in patients with pediatric vernal keratoconjunctivitis. Am J Ophthalmol 2020;212:116–26.

[23] Vichyanond P, Kosrirukvongs P. Use of cyclosporine A and tacrolimus in treatment of vernal keratoconjunctivitis. Curr Allergy Asthma Rep 2013;13(3):308–14.

[24] Russell S, Bennett J, Wellman JA, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy : a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet 2017;390:849–60.

[25] Pennesi ME, Weleber RG, Yang P, et al. Results at 5 years after gene therapy for RPE65-deficient retinal dystrophy. Hum Gene Ther 2018;29:1428–37.

[26] Cideciyan AV, Jacobson SG, Ho AC, et al. Durable vision improvement after a single treatment with antisense oligonucleotide sepofarsen : a case report. Nat Med 2021;27:785–9.

[27] Jang HK, Song B, Hwang GH, et al. Current trends in gene recovery mediated by the CRISPR-Cas system. Exp Mol Med 2020;52(7):1016–27.

[28] Quinn J, Musa A, Kantor A, et al. Genome-editing strategies for treating human retinal degenerations. Hum Gene Ther 2021;32(5-6):247–59.

[29] Gregory-Evans CY, Wang X, Wasan KM, et al. Postnatal manipulation of Pax6 dosage reverses congenital tissue malformation defects. J Clin Invest 2014;124:111–6.

[30] PTC Therapeutics, STAR : a phase 2, multicenter, randomized, double-masked, placebo-controlled study of the safety and efficacy of ataluren (PTC124) for the treatment of nonsense mutation aniridia. ClinicalTrials.gov : NCT02647359.

[31] Djayet C, Bremond-Gignac D, Touchard J, et al. Formulation and stability of ataluren eye drop oily solution for aniridia. Pharmaceutics 2020;13(1):7.

[32] Tambuyzer E, Vandendriessche B, Austin CP, et al. Therapies for rare diseases : therapeutic modalities, progress and challenges ahead. Nat Rev Drug Discov 2020;19(2):93–111.

[33] Chen HY, Kelley RA, Li T, et al. Primary cilia biogenesis and associated retinal ciliopathies. Sem Cell Dev Biol 2021;110:70–88.

[34] Holekamp NM. Review of neovascular age-related macular degeneration treatment options. Am J Manag Care 2019;25(10 Suppl):S172–81.

[35] Hasan N, Chawla R, Shaikh N, et al. A comprehensive review of intravitreal immunosuppressants and biologicals used in ophthalmology. Ther Adv Ophthalmol 2022;14. 25158414221097418.

[36] West EL, Ribeiro J, Ali RR. Development of stem cell therapies for retinal degeneration. Cold Spring Harb Perspect Biol 2020;12(8).

[37] Singh MS, Park SS, Albini TA, et al. Retinal stem cell transplantation : Balancing safety and potential. Prog Retin Eye Res 2020;75.

This page intentionally left blank

Partie III

Médicaments et dispositifs médicaux en ophtalmologie

This page intentionally left blank

CHAPITRE 15

Anti-infectieux

15.1. ANTISEPTIQUES

S. CHARLES-WEBER, R. MAZET, C. CHIQUET, F. CHAST

Introduction

Les antiseptiques sont des médicaments «biocides» utilisés sur des surfaces biologiques, la peau, les muqueuses, etc., et qui doivent être distingués d'une part des désinfectants, également biocides mais qui sont utilisés sur des surfaces inertes, et d'autre part des antibiotiques qui sont utilisés pour détruire des bactéries localisées à l'intérieur de l'organisme, même s'il existe des préparations antibiotiques à usage externe, collyres, pommades, etc.

On retrouve, dans la famille des antiseptiques, de véritables germicides, capables de détruire les microbes (bactéricides), tandis que d'autres ne sont que bactériostatiques et ne font qu'empêcher ou réduire leur croissance. On privilégie, bien sûr, les antiseptiques bactéricides.

Certains antiseptiques sont utilisés dans le traitement d'infections oculaires courantes, en prescription essentiellement extrahospitalière, mais, à l'hôpital, l'emploi des antiseptiques est effectué dans le cadre de la prévention des infections liées à un acte chirurgical, au bloc opératoire, ou lors d'activités ophtalmologiques invasives comme les injections intravitréennes.

Est proposée au lecteur la distinction entre antiseptiques médicaux (dont l'emploi est essentiellement effectué en ville) et les antiseptiques chirurgicaux, essentiellement la povidone iodée, dont l'usage est plutôt hospitalier.

Antiseptiques médicaux

AMMONIUMS QUATERNAIRES

Les ammoniums quaternaires sont des cations poly-atomiques de formule générale NR_4^+. Leur structure contient au moins une chaîne hydrocarbonée hydrophobe (C_nH_{2n+1} où n = 8, 10, 12… atomes de carbone), chaîne liée à un atome d'azote chargé positivement, et d'autres groupes alkyle qui sont, pour la plupart, des substituants à chaîne courte tels que des groupes méthyle ou benzyle.

Parmi les ammoniums quaternaires utilisés en ophtalmologie, on trouve le bromure de céthexonium, le chlorure de cétylpyridinium et le chlorure de benzalkonium (fig. 15-1) [1].

Leur activité antiseptique ou antimicrobienne repose sur plusieurs mécanismes d'action : l'inactivation des enzymes productrices d'énergie, la dénaturation des protéines cellulaires essentielles et la rupture de la membrane cellulaire.

Ces composés sont fongicides (*Candida albicans* et *Aspergillus fumigatus*), bactéricides (surtout à l'égard des bactéries à Gram positif), mais faiblement ou non virucides [2, 3].

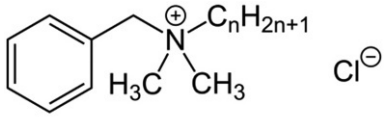
BROMURE DE CÉTHEXONIUM

Le bromure de céthexonium est indiqué dans la prévention des kératoconjonctivites liées à *Acanthamoeba* [4]. Cependant, son efficacité est réduite en présence de matières organiques, de substances anioniques (savons), d'eau dure ou de composés non ioniques [2] (tableau 15-1).

CHLORURE DE CÉTYLPYRIDINIUM

Ces spécialités sont indiquées dans le traitement antiseptique des affections superficielles de l'œil et de ses annexes, à la concentration de 0,25 mg/ml (tableau 15-2).

Les précautions d'emploi spécifient que le traitement doit être limité à 15 jours. En effet, l'utilisation intensive ou prolongée des ammoniums quaternaires peut être à l'origine d'altérations de l'épithélium conjonctival et/ou cornéen. La prudence s'impose notamment en cas d'anomalies épithéliales préexistantes [5–7].



n = 8, 10, 12, 14, 16, 18

Fig. 15-1 ***Structure du chlorure de benzalkonium.***

© 2023, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Tableau 15-1 – Bromure de céthexonium.

Spécialité	Principe actif	Excipients	Présentation/conservation
Biocidan®	Bromure de céthexonium	Chlorure de sodium, eau pour préparations injectables	Collyre : flacon de 10 ml (2,5 mg/10 ml) Collyre en récipient unidose 0,1 mg/0,4 ml
Monosept®			Collyre en récipient unidose 0,1 mg/0,4 ml

Tableau 15-2 – Chlorure de cétylpyridinium.

Spécialité	Principe actif	Excipients	Présentation/conservation
Sedacollyre®	Chlorure de cétylpyridinium	Sodium hydrogénophosphate dodécahydraté, potassium hydrogénophosphate, eau purifiée	Collyre : flacon de 10 ml (2,5 mg/10 ml) Collyre en récipient unidose 0,1 mg/0,4 ml
Novoptine®		Hydrogénophosphate de sodium anhydre, hydrogénophosphate de potassium, eau purifiée	Collyre : flacon de 10 ml (2,5 mg/10 ml) Collyre en récipient unidose 0,1 mg/0,4 ml

CHLORURE DE BENZALKONIUM

Le chlorure de benzalkonium est un mélange de chlorures d'alkylbenzyldiméthylammonium avec des chaînes carbonées de longueur variable. C'est un agent de surface cationique qui a été le premier représentant de la famille des ammoniums quaternaires.

Il n'existe pas de collyre de chlorure de benzalkonium. En revanche, on l'utilise comme conservateur antimicrobien dans de nombreuses spécialités ophtalmiques présentées en flacon multidoses [3].

Toxicité cornéenne des ammoniums quaternaires

Le chlorure de cétylpyridinium et le chlorure de benzalkonium sont extrêmement irritants pour l'œil, causant des dommages sévères et irréversibles se traduisant par une irritation et une opacification de la cornée. Ces effets apparaîtraient de manière dose-dépendante [8]. Ces dommages sont imputables aux propriétés tensioactives et détergentes des ammoniums quaternaires, entraînant la destruction de parois et membranes cellulaires, et augmentant la perméabilité des cellules superficielles, provoquant ainsi la lyse des cellules épithéliales de la cornée [3, 9, 10].

BIGUANIDES

Seuls quatre biguanides sont utilisés en ophtalmologie : la chlorhexidine, le polyhexaméthlyène biguanide (PHMB), la picloxydine et l'alexidine. Ces agents cationiques agissent en détruisant la couche semi-perméable des membranes cytoplasmiques, en inhibant le transport transmembranaire des cations et en entraînant l'hydrolyse de l'ATP membranaire [3].

CHLORHEXIDINE

La chlorhexidine appartient à la famille des bisbiguanides (fig. 15-2). Actuellement, aucune spécialité pharmaceutique n'est disponible sur le marché français pour la voie ophtalmique.

Aux concentrations de 0,005 % à 0,01 %, le digluconate de chlorhexidine est fréquemment utilisé comme conservateur antimicrobien dans les spécialités adaptées à la voie oculaire [3].

Son spectre d'activité antimicrobienne est large et couvre les bactéries à Gram positif et négatif. Elle possède également une activité fongistatique. Elle est peu active sur *Mycobacterium tuberculosis* et n'est ni sporicide, ni virucide [11, 12].

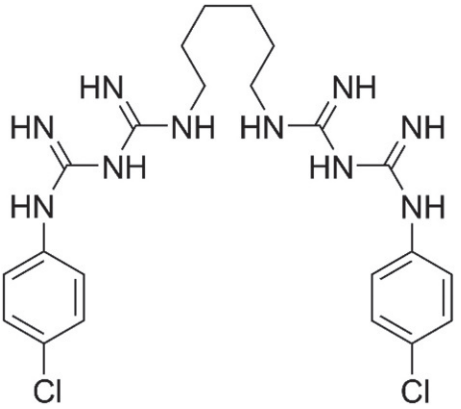


Fig. 15-2 *Structure de la chlorhexidine.*

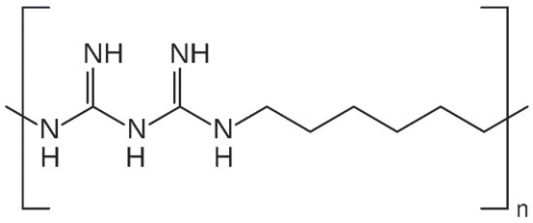


Fig. 15-3 *Structure du polyhexaméthylène biguanide (PHMB).*

POLYHEXAMÉTHYLÈNE BIGUANIDE (PHMB)

Le chlorhydrate de PHMB (fig. 15-3) est un polymère biocide dont l'index de polymérisation varie selon les fournisseurs de principe actif pour donner des chaînes de masse moléculaire comprise entre 500 et 6 000 Da.

Cet antiseptique est mis à profit dans le traitement des kératites amibiennes (voir chapitre 15.4).

PICLOXYDINE

La picloxydine a des propriétés antiseptiques bactériostatiques à spectre large [13], mises à profit dans le cadre d'un collyre à 0,05 %. C'est un bisbiguanide, qui le rapproche de la chlorhexidine (fig. 15-4 et tableau 15-3).

La picloxydine est disponible comme antiseptique des infections superficielles de l'œil et de ses annexes, à la concentration de 0,5 mg/ml (Vitabact®),

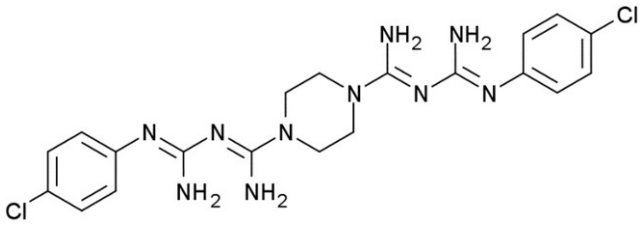


Fig. 15-4 ***Structure de la picloxydine.***

Tableau 15-3 – Picloxydine.

Spécialité	Principe actif	Excipients	Présentation/ conservation
Vitabact®	Picloxydine chlorhydrate	Flacon ou récipient unidose : polysorbate 80, glucose anhydre, eau purifiée	Collyre : flacon de 10 ml Récipients unidoses de 0,4 ml, boîtes de 10 et de 100

L'action antimicrobienne de la picloxydine porte sur les organismes aérobies et anaérobies ainsi que le trachome [13, 14]. Dans les études in vitro, la picloxydine présente un effet bactéricide à l'égard de staphylocoques résistants ou sensibles aux antibiotiques ainsi qu'à *Pseudomonas aeruginosa*. De ce point de vue, l'antisepsie des yeux, en pratique courante, et comme alternative à la povidone iodée en cas d'allergie avérée, par exemple, peut mettre à profit les propriétés de la picloxydine. Cependant, une recolonisation de la conjonctive avec différentes souches peut se manifester chez 10 % à 20 % des patients [15]. Le traitement doit être limité à 10 jours [16]. Cette substance peut également être utilisée en prophylaxie des infections oculaires en pré- et post-injection intravitréenne [15].

ALEXIDINE

L'alexidine (fig. 15-5) est un bisbiguanide.

Aucun médicament ne contient cet antiseptique qui est actuellement exclusivement utilisé dans certaines solutions de conservation de lentilles cornéennes.

Son intérêt bactéricide est équivalent, dans ces conditions, à celui du PHMB.

■ DIAMIDINES

L'hexamidine et la propamidine sont les deux principes actifs, appartenant à la classe des diamidines, utilisées pour la voie ophtalmique. Ces composés cationiques agissent en se liant avec une grande affinité aux parois et membranes cellulaires chargées négativement, modifiant la perméabilité de la membrane cellulaire et provoquant ainsi la destruction des cellules [17].

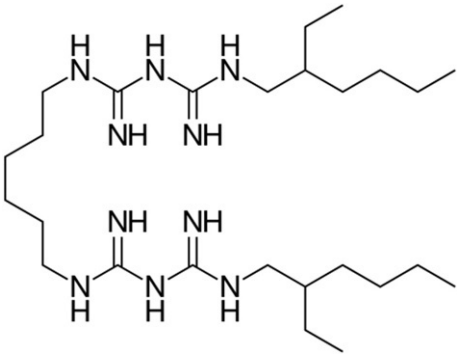


Fig. 15-5 ***Structure de l'alexidine.***

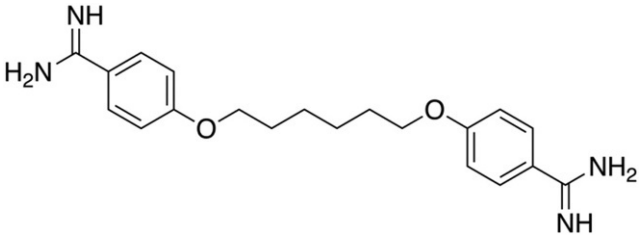


Fig. 15-6 ***Structure de l'hexamidine.***

HEXAMIDINE

L'hexamidine (fig. 15-6 et tableau 15-4) est présente dans un certain nombre de spécialités pharmaceutiques utilisées pour la désinfection de plaies non ouvertes et en ophtalmologie, dans une spécialité : Désomédine®.

L'hexamidine présente un large spectre d'activité antimicrobienne, étant active sur les bactéries, les champignons et les levures [17, 18]. La spécialité disponible en France, Désomédine®, est indiquée dans le traitement des infections bactériennes de l'œil et de ses annexes, de faible gravité, à la concentration de 1 mg/ml. Le di-iséthionate d'hexamidine est également utilisé pour le traitement des kératites amibiennes [19, 20] (voir chapitre 15.4).

PROPAMIDINE

Un collyre de propamidine (fig. 15-7 et tableau 15-5) à 0,1 % (Brolene®) est disponible dans certains pays, mais pas en France, où on a recours, pour le prescrire, à l'autorisation d'accès compassionnel, à des fins d'importation.

La solution de ce collyre contient du benzalkonium (0,05 mg/ml).

La propamidine a été développée initialement pour le traitement des infections amibiennes. L'hexamidine et la propamidine à 0,1 % sont utilisées en première ligne du traitement des kératites amibiennes [19, 20] (voir chapitre 15.4).

Tableau 15-4 – Hexamidine.

Spécialité	Principe actif	Excipients	Indication	Présentation/conservation
Désomédine®	Hexamidine di-iséthionate	Chlorure de sodium, acide borique, borax, eau purifiée	Infections bactériennes de l'œil et de ses annexes à germes sensibles telles que : conjonctivites, kératoconjonctivites, blépharites, dacryocystites	Collyre en solution à 0,1 % : – flacon de 0,6 ml (soit environ 15 gouttes), boîte de 10 flacons suremballés – flacon de 10 ml (soit environ 250 gouttes), boîte unitaire

DÉRIVÉS MERCURIELS

On a utilisé pendant des décennies la pommade à l'oxyde jaune de mercure pour le traitement de certaines blépharites parasitaires [21]. Ce traitement est abandonné compte tenu des résultats très favorables obtenus dans ces indications avec d'autres médicaments tels que l'ivermectine. Les spécialités à base d'oxyde jaune de mercure ont été retirées, en France, en 2011.

DÉRIVÉS ARGENTIQUES

Le collyre de nitrate d'argent à 1 % a été utilisé pour le traitement préventif de l'infection conjonctivale du nouveau-né. Les infections conjonctivales du nouveau-né sont le plus souvent bénignes, mais elles peuvent conduire à une cécité, voire engager le pronostic vital, en particulier pour les infections à gonocoque.

Les spécialités à base de nitrate d'argent ont été retirées du marché, en France, en 2014.

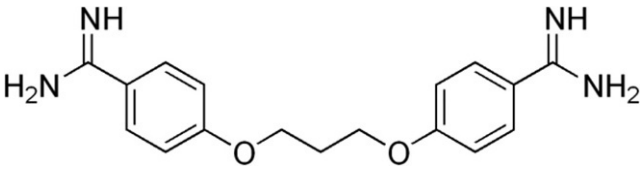


Fig. 15-7 ***Structure de la propamidine.***

BORATE DE SODIUM/ACIDE BORIQUE

Des collyres à base de borate de sodium (borax), en réalité le tétraborate de sodium décahydraté ou borate hydraté de sodium $Na_2B_4O_7$, 10 H_2O, en combinaison avec l'acide borique (H_2BO_3), sont utilisés pour le lavage oculaire (tableau 15-6). L'acide borique et le borax ont une action locale faiblement bactériostatique (sur les Cocci à Gram positif : staphylocoques et streptocoques) et fongistatique (Candida) dont le mécanisme n'est pas clairement établi [22, 23].

Diverses solutions aqueuses d'acide borique/borax (18 mg/12 mg/ml) disposent d'une AMM en France pour le lavage ophtalmique en cas d'irritation conjonctivale liée, par exemple, à la présence de corps étrangers cornéens ou de brûlures chimiques [24, 25].

L'acide borique est aussi fréquemment retrouvé comme excipient dans de nombreuses spécialités ophtalmiques. Il est alors utilisé comme agent tampon et comme conservateur antimicrobien où son action potentialise l'activité d'autres conservateurs, en élargissant leur spectre d'activité [22]. Cependant, en raison d'une efficacité thérapeutique limitée des borates et de leur classement comme mutagènes (catégorie 2), leur usage est interdit dans de nombreux pays [26].

ACIDE SALICYLIQUE

L'acide salicylique est disponible sous forme de solution pour lavage ophtalmique, et utilisée en cas d'irritation conjonctivale à la concentration de 0,1 % [27]. En pratique, cette molécule est très rarement utilisée.

Tableau 15-5 – Propamidine.

Spécialité	Principe actif	Excipients	Indication	Présentation/ conservation
Brolene®	Propamidine iséthionate 0,1 %	Chlorure de benzalkonium : 0,05 mg/ml, eau purifiée	Antiseptique actif contre les micro-organismes à Gram positif non sporulés, mais moins actif contre les bactéries à Gram négatif et les micro-organismes sporulés Présente des propriétés antifongiques Peut être utilisé, dans certains pays, par voie topique pour le traitement d'infections oculaires mineures telles que la conjonctivite ou la blépharite Réservé, en France, au traitement des kératites amibiennes	Collyre en flacon de 10 ml d'une solution à 0,1 % : 24 mois

Tableau 15-6 – Borate de sodium/acide borique.

	Borax	Acide borique	Excipients	Indication	Présentation/ conservation
Dacryoserum®, solution pour lavage ophtalmique en récipient unidose	12 mg/ml	18 mg/ml	Chlorure de sodium, concentré d'eau de rose, eau purifiée	Lavage oculaire en cas d'irritation conjonctivale	5 ml : 24 mois
Dacryum®, solution pour lavage ophtalmique en récipient unidose					5 ml : 24 mois
Borax/acide borique® Biogaran 12 mg/18 mg/ml, solution pour lavage ophtalmique en récipient unidose					5 ml : 30 mois. 10 ml : 36 mois
Borax/acide borique® Mylan 12 mg/18 mg/ml, solution pour lavage ophtalmique en récipient unidose					5 ml : 36 mois
Borax/acide borique® Zentiva 12 mg/18 mg/ml, solution pour lavage ophtalmique en récipient unidose					5 ml : 24 mois
Dacudoses®, solution pour lavage ophtalmique en récipient unidose					10 ml : 24 mois
Stéridose®, borax, acide borique					10 ml : 24 mois

Utilisation des collyres antiseptiques dans le traitement des infections de surface

Les infections de surface, de type conjonctivite virale ou bactérienne, sont une excellente indication à la prescription d'un antiseptique, du fait de l'effet bactériostatique (inhibition de la croissance) et/ou bactéricide (action létale sur les micro-organismes) des antiseptiques. Les publications scientifiques sur le sujet sont très limitées, probablement en raison du peu d'intérêt commercial associé à ces médicaments qui ne sont plus protégés par un brevet.

INFECTIONS BACTÉRIENNES

Dans le cadre d'infections bactériennes de surface, et notamment les conjonctivites, les bactéries à Gram positif sont sensibles aux agents iodés, biguanides (chlorhexidine, picloxydine), ammoniums quaternaires, alors que les bactéries à Gram négatif ne sont sensibles qu'aux agents iodés et aux biguanides.

Il convient de noter que l'AMM du collyre de povidone iodée à 5 % ne retient comme indication que l'« antisepsie cutanée péri-oculaire et conjonctivale avant une chirurgie oculaire et/ou une injection intravitréenne pour faciliter le contrôle des infections postopératoires ». Son utilisation comme collyre antiseptique curatif d'une conjonctive n'est pas signalée dans les indications reconnues de l'AMM.

Une étude randomisée [28] a montré que l'instillation pendant 1 à 3 semaines de povidone iodée 1,25 % est aussi efficace que l'instillation de néomycine-polymyxine B-gramicidine pour le traitement des conjonctivites bactériennes de l'enfant.

Un essai randomisé plus récent comparant l'instillation de collyre de povidone iodée 0,6 % + dexaméthasone à un collyre de povidone iodée 0,6 % seul et à un placebo n'a pas montré de supériorité de la povidone iodée associée à la dexaméthasone par rapport au placebo [29].

La povidone iodée à 0,4 % est active contre les bactéries, les champignons et les virus (efficacité à 99,9 % en 15 secondes pour *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline [SARM], *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Candida albicans*) [30].

L'utilisation d'antiseptiques dans les conjonctivites présumées bactériennes est ainsi largement justifiée par leur faible coût, l'absence de résistance, et leur efficacité sur un large spectre d'agents pathogènes.

INFECTIONS PARASITAIRES

Le traitement des infections amibiennes, le plus précoce possible, bénéficie du traitement par biguanides (chlorhexidine, PHMB) [31] et diamidines (hexamidine, iséthionate de propamidine).

Pour l'utilisation pratique des antiseptiques dans les kératites amibiennes, voir le chapitre 15.4.

INFECTIONS VIRALES

En cas d'infection virale, les dérivés iodés (povidone iodée 0,4 à 5 %) ont été évalués à l'aide d'études randomisées pour le traitement des kératoconjonctivites à adénovirus [32]. La combinaison d'instillations 4 fois par jour de povidone iodée 1 % et de dexaméthasone pendant 7 jours réduit significativement la durée des signes cliniques et empêche la survenue d'infiltrats sous-épithéliaux à J7 [32], comparativement aux patients traités par dexaméthasone ou larmes artificielles uniquement. Une deuxième étude randomisée montre que la guérison clinique et l'éradication virale à J6 sont plus importantes après traitement par povidone iodée + dexaméthasone comparativement à la povidone iodée seule ou le placebo, pendant une durée de 5 jours [33].

Dans le cadre d'infections néonatales, le collyre de povidone iodée 2,5 % (non commercialisé en France) est plus efficace, notamment contre *C. trachomatis*, comparativement au collyre de nitrate d'argent ou à la pommade d'érythromycine [34]. Une étude plus récente montre cependant que l'instillation unique de collyre de chloramphénicol est plus efficace que la povidone iodée à 2,5 % contre *C. trachomatis* [35]. Une méta-analyse montre que l'érythromycine et la povidone iodée sont comparables au nitrate d'argent pour éviter les infections gonococciques et à *Chlamydia* [36]. La tolérance de la povidone iodée semble moins bonne pour des concentrations supérieures à 1,25 % [37, 38].

Les collyres antiseptiques, notamment de la famille des biguanides et diamidines, ont leur place dans le traitement des conjonctivites bactériennes, fongiques ou parasitaires. Le traitement est prescrit pour une durée minimale de 8 jours, avec une installation initiale de 6 à 8 gouttes/jour puis 4 gouttes/jour. Le lavage oculaire est indispensable.

Dans le contexte d'une conjonctivite purulente, l'usage des collyres antibiotiques est discuté en cas de facteurs de risque (immunodépression, diabète, antécédent de chirurgie filtrante antiglaucomateuse).

Les autres molécules antiseptiques sont couramment associées dans des formulations collyres en tant que conservateurs antimicrobiens (acide borique, chlorure de cétylpyridinium, etc.) ou comme médicaments d'antisepsie chirurgicale.

Antiseptiques chirurgicaux

La préparation antiseptique préopératoire de la peau et des surfaces oculaires est fondamentale pour la prévention des infections liées à un geste invasif, chirurgical ou médical, mais une mauvaise utilisation de l'antiseptique peut entraîner des lésions oculaires sévères. Le bon usage des préparations antiseptiques cutanées préopératoires est donc essentiel pour éviter les infections du site opératoire [39].

En chirurgie générale, deux familles d'antiseptiques dominent : la chlorhexidine et la povidone iodée. Beaucoup de chirurgiens et d'hygiénistes ont une préférence pour la chlorhexidine en raison de son effet antimicrobien persistant et de sa bonne résistance à l'égard du risque de neutralisation par le sang ou les sérosités qui forment l'environnement d'une plaie chirurgicale [40]. Malheureusement, sa toxicité pour l'oreille interne, les tissus nerveux et les yeux l'interdit dans de nombreux domaines de la chirurgie de la tête et du cou, dont l'ophtalmologie [41].

L'alcool est le moins coûteux des antiseptiques et il a un effet antiseptique rapide. Mais on retrouve également une toxicité significative de l'alcool éthylique et d'autres dérivés alcooliques

comme l'isopropanol pour les tissus de l'œil qui les rendent inutilisables [42] en raison de leurs effets douloureux, irritants, pro-inflammatoires, desséchants et, subsidiairement, de leur inflammabilité.

L'iode et les iodophores sont mieux tolérés par la surface oculaire et sont recommandés pour la chirurgie ophtalmique ou la chirurgie de la tête et du cou à proximité de la zone péri-oculaire.

Le caractère redoutable des infections postopératoires à l'égard du pronostic fonctionnel immédiat ou à moyen et long termes et leur relative fréquence doivent conduire à un respect très attentif des procédures d'antisepsie du champ opératoire ophtalmologique et à éviter toute effraction des tissus oculaires. Le risque varie en fonction du type d'intervention chirurgicale. Il décroît de la manière suivante : kératoplastie > chirurgie de la cataracte > vitrectomie [43].

Les infections du site opératoire peuvent être liées à différentes sources [44] :

- inoculation directe pendant l'intervention : la flore saprophyte du patient est la principale source de contamination. Les mains de l'équipe chirurgicale et le matériel contaminé peuvent également être impliqués ;
- inoculation directe après l'intervention due à la flore du patient et/ou aux tissus contaminés ;
- contamination aérienne pendant l'intervention par la peau, les vêtements du patient ou de l'équipe chirurgicale, l'environnement, etc. ;
- contamination hématogène et/ou lymphatique pendant l'intervention ou après à type d'infection préexistante, présence de cathéters intraveineux, etc.

Les facteurs influençant le risque d'infection peuvent s'établir selon quatre critères :

- facteurs liés à l'hôte : l'âge – facteur important en ophtalmologie car beaucoup de personnes opérées sont très âgées –, l'obésité, l'état nutritionnel, etc. ;
- facteurs liés à l'hospitalisation, et notamment la durée de séjour préopératoire : le risque d'infection si le patient est hospitalisé le jour même est de 1,2 % et passe à 2,1 % si l'hospitalisation est de 1 semaine, ce qui est rare en ophtalmologie ;
- préparation préopératoire : nombre de douches avec un savon antiseptique ;
- l'intervention par elle-même : type de champs utilisés, expérience de l'équipe chirurgicale, durée de l'intervention, collyres instillés, équipement utilisé, etc.

Nous détaillons ci-après toutes les précautions à prendre concernant le patient, le personnel et l'environnement.

DOUCHE PRÉOPÉRATOIRE

La préparation préopératoire d'un antiseptique cutané a un double objectif : la réduction rapide de la flore transitoire et la réduction de la flore résidente. Chaque antiseptique possède un mécanisme d'action et un spectre de microbes ciblés spécifiques, ainsi qu'un profil d'effets secondaires que le chirurgien doit soigneusement peser avant de choisir la procédure choisie. Si l'intervention peut être réalisée avec du gluconate de chlorhexidine ou de la povidone iodée, l'intérêt de l'emploi d'un antiseptique ne semble pas démontré, l'utilisation d'un savon doux étant tout autant efficace.

Même si la question suscite un débat, de nombreuses études montrent des preuves de réduction du risque d'infection du site opératoire si la procédure de douche préopératoire est respectée. Celle-ci fait partie des mesures qui permettent une diminution durable de la flore cutanée. La recolonisation de la peau est alors différée dans le temps. Des problèmes méthodologiques sont évidents et il est difficile de respecter et faire respecter un protocole adapté au caractère essentiellement ambulatoire de la chirurgie ophtalmologique. Les deux douches préopératoires, la veille au soir et au matin de l'intervention, ont, en effet, lieu au domicile du patient.

La technique doit être expliquée au patient :

- éducation du patient, mettant l'accent sur l'avantage de la douche antiseptique avant même son admission en tant qu'élément de la check-list préchirurgicale (lui confier des instructions écrites lors de la consultation préopératoire) ;
- deux douches sont préférables à une seule : la veille au soir et le matin de l'intervention chirurgicale ;
- se mouiller complètement ;
- se savonner les cheveux, le visage et le cou, puis le corps, au moyen d'un savon doux qui est aussi efficace qu'un savon antiseptique moussant ;
- insister sous les aisselles, les plis de l'aine, les endroits pileux ;
- rincer et recommencer dans le même ordre une deuxième fois ;
- s'essuyer avec une serviette propre ;
- revêtir des vêtements propres ;
- pas de maquillage ni de bijoux le jour de l'intervention ;
- les cheveux étant très proches du champ opératoire, le shampoing est d'autant plus indispensable ;
- l'hygiène buccodentaire complète la douche et ne doit pas être négligée.

ASPECTS GÉNÉRAUX DE L'ANTISEPSIE CHIRURGICALE

D'autres facteurs sont à prendre en compte lors de la sélection d'une antisepsie chirurgicale optimale : l'état de santé sous-jacent du patient, l'étendue de la chirurgie, la nature du site anatomique, etc. En ce qui concerne la peau, les agents pathogènes les plus couramment impliqués dans les infections de site opératoire sont *Staphylococcus aureus*, suivis d'autres bactéries à Gram positif, *Staphylococcus* à coagulase négative, *Enterococcus* et streptocoques du groupe A. D'autres bactéries sont impliquées : bacilles à Gram négatif comme *Escherichia coli* et *Pseudomonas*. Les antiseptiques à large spectre couvrent généralement plus d'agents pathogènes et sont donc plus fréquemment utilisés.

POVIDONE IODÉE

En pratique, l'iode est désormais utilisé sous la forme d'un complexe de polymère, la polyvinylpyrrolidone (PVP), et d'iode, povidone iodée (PI), qui permet d'augmenter sa solubilité dans l'eau et de réduire les réactions irritatives et allergiques (tableau 15-7) [45]. La PI est couramment utilisée pour la préparation chirurgicale du champ opératoire : désinfection de la peau pour la préparation à la chirurgie ophtalmique ou aux injections intraoculaires. Elle a également été utilisée dans des indications plus limitées telles que le traitement de kératites infectieuses [46], d'endophtalmies [47] et pour la prophylaxie de l'ophtalmie néonatale [48].

CHIMIE

La polyvinylpyrrolidone (fig. 15-8), ou PVP, également appelée « povidone », est un polymère hydrosoluble similaire au dextran

Tableau 15-7 – Povidone iodée.

Spécialité	Principe actif	Excipients	Indication	Présentation/ conservation
Bétadine® 5 % (titrée à 10 % d'iode), solution pour irrigation oculaire en récipient unidose	Povidone iodée	Glycérol, éther laurique de macrogol, phosphate disodique anhydre, acide citrique monohydraté, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium (qs pH 5,5-5,8), eau purifiée	Antisepsie préopératoire, cutanée péri-oculaire et conjonctivale, en chirurgie ophtalmique	Flacon unidose de 20 ml

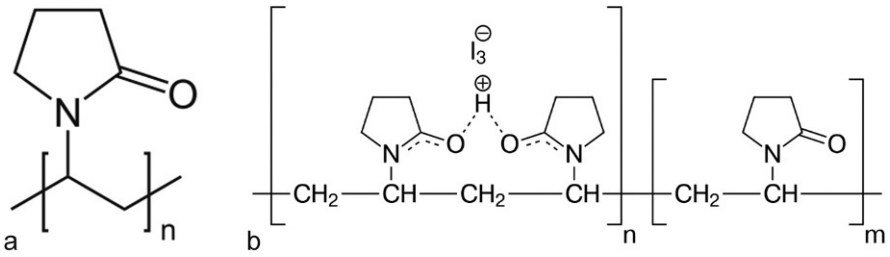


Fig. 15-8 ***Structure de la polyvinylpyrrolidone (PVP) (a) et de la PVP iodée et de la povidone iodée (b).***

à usage médical. L'innocuité de la povidone est généralement admise, bien que de rares réactions allergiques sévères aient été décrites.

Au moment du mélange industriel de la povidone et de l'iode, la povidone iodée se forme comme le résultat d'une réaction chimique entre les deux composants. Bien que la chimie de la PI soit complexe et pas entièrement comprise, on pense que l'iode est complexé avec la povidone sous la forme d'iodure par une liaison hydrogène entre deux noyaux pyrroles, résultant principalement en un complexe PI qui existe avec une petite quantité d'iode libre.

- La solution de PI présente un pH d'environ 5 et l'acidité de la préparation diminue avec sa dilution.
- La formulation commerciale à 10 % se compose de 90 % d'eau, 8,5 % de povidone et 1 % d'iode et d'iodure disponibles [49].

L'exposition à des substances organiques réduit l'activité bactéricide de la PI en complexant l'iode et en le réduisant en iodure [50].

SPECTRE ANTIMICROBIEN ET MÉCANISME D'ACTION

La PI agit sur une grande variété de bactéries, de champignons, de protozoaires et de virus [51]. Elle a une affinité pour les membranes cellulaires, ce qui lui permet d'agir comme un vecteur de transport de l'iode vers la cellule cible. L'administration d'iode libre diatomique (I_2) directement à la surface de la cellule cible est considérée comme l'événement crucial de l'action antimicrobienne de la PI. Pour les bactéries, la PI cible la membrane cytoplasmique et le cytoplasme, la destruction de la cellule bactérienne ayant lieu en quelques secondes [52]. À l'instar des autres halogènes (comme le chlore), l'iode libre oxyde les protéines, parmi lesquelles les enzymes et d'autres molécules essentielles à la viabilité biologique. De plus, la PI inactive les protéines pathogènes telles que les exotoxines bactériennes, les endotoxines et les enzymes destructrices de tissus ainsi que les cytokines dont la production est induite par les bactéries.

La PI est bactéricide à l'égard des bactéries multirésistantes aux antibiotiques. Mais, bien que la PI ait une certaine efficacité à l'égard des biofilms bactériens, les espèces productrices de biofilm peuvent contaminer les solutions de PI et y survivre longtemps [53].

DILUTIONS DE POVIDONE IODÉE

Dans le commerce, les solutions aqueuses de PI sont des solutions :

- à 4 % (solution moussante utilisable pour le lavage chirurgical des mains au bloc opératoire) ;
- à 5 %, pour le champ opératoire ;
- à 10 %, pour le champ opératoire.

Dès 1982, il a été a démontré qu'une solution de PI diluée avait une activité bactéricide supérieure à celle de la solution mère (10 %) [54]. Ce phénomène a été évalué sur diverses souches bactériennes, en particulier *Staphylococcus aureus* et *Mycobacterium chelonei*, pour lesquels le temps de destruction varie significativement en fonction de différentes dilutions de PI. Pour ces germes, le temps de destruction le plus rapide est obtenu au moyen d'une dilution au 1/100e (0,1 %). Ce phénomène s'explique par l'augmentation de la concentration en iode libre dans les solutions diluées de PI [55]. La disponibilité accrue (quelque peu contre-intuitive) d'iode libre bactéricide dans la PI diluée serait le résultat d'une liaison plus faible de l'iode au polymère porteur dans ces solutions.

La chimie de l'iode est complexe, et les méthodes utilisées pour mesurer l'iode libre sont controversées car, s'il existe des méthodes permettant de mesurer la concentration d'iode dans une solution, il est difficile de déterminer la quantité d'iode « libre » bactéricide. Compte tenu de ces limites, la concentration estimée d'iode libre dans une solution de PI a été grossièrement décrite comme une courbe en forme de cloche avec un pic d'optimum bactéricide entre 0,1 % et 1 %. Les concentrations inférieures à 0,05 % perdent les propriétés complexes de la PI et se comportent comme de l'iode aqueux, bien que des concentrations aussi faibles que 0,005 % se soient révélées bactéricides in vitro.

PHARMACOCINÉTIQUE

La demi-vie de la PI sur la surface oculaire et dans la chambre antérieure n'a pas été étudiée, bien qu'un modèle de lapin ait été utilisé pour étudier la pharmacocinétique dans le vitré.

Ce modèle a démontré que la PI possède une pharmacocinétique dose-dépendante (non linéaire) et, à une concentration de 0,1 %, elle présente une demi-vie de 3,27 heures [56]. La povidone et l'iode peuvent être absorbés par voie systémique après application topique, et l'iode est principalement excrété par les reins. Bien que l'absorption systémique puisse provoquer une toxicité systémique réelle, y compris une insuffisance rénale, la faible quantité de PI utilisée dans le cadre de l'ophtalmologie met à l'abri d'un tel risque.

TOXICITÉ

Considérations générales

L'activité bactéricide de la PI sur les micro-organismes n'est pas spécifique. On peut donc supputer que l'antiseptique présente une activité toxique sur les cellules du patient, en particulier des cellules aussi fragiles que celles de l'environnement oculaire. Cette toxicité ophtalmique a été étudiée in vitro, sur des modèles animaux et lors d'études cliniques. La solution de PI concentrée, appliquée sur des plaies chirurgicales fraîches (peau), inhibe l'activité fibroblastique, la cicatrisation des plaies et la migration des leucocytes polynucléaires, mais cette toxicité est limitée puisqu'une solution de PI à 1 % ne montre aucune différence significative par rapport à l'application d'une solution de sérum physiologique, ce qui suggère que la toxicité cellulaire de la PI n'est liée qu'à des concentrations élevées.

Concentrations de povidone iodée utilisables en clinique

Une application ponctuelle de PI, à 5 % ou à 10 %, à la surface de l'œil est couramment utilisée. L'application répétée de 0,25 % de PI, une irrigation de 2 ou 3 gouttes toutes les 20 à 30 secondes tout au long de la chirurgie de la cataracte sont une stratégie également reconnue [57].

Des ulcères cornéens bactériens ont été traités avec 1,25 % de PI 4 fois par jour et pour éviter l'ophtalmie du nouveau-né, 2,5 % ont été utilisés une fois [48]. L'injection de PI dans la chambre antérieure n'a pas été décrite. De manière limitée, la PI a été utilisé en chirurgie vitréorétinienne. Lors de vitrectomies, une solution d'irrigation à 0,025 % peut être utilisée dans la prévention de l'endophtalmie [58].

Toxicité épithéliale cornéenne de la povidone iodée

La toxicité épithéliale cornéenne a été démontrée in vitro, avec des concentrations aussi faibles que 0,0125 % produisant une cytotoxicité sur des cellules humaines en culture [59]. L'exposition à cette faible concentration est létale pour environ 30 % des cellules épithéliales cultivées après 30 minutes d'exposition. Il a été démontré que la toxicité augmente avec l'augmentation de la concentration et de la durée d'exposition. Toutefois, cette toxicité semble moins réelle en clinique. Ainsi, l'irrigation répétée de PI à 0,25 % pendant la chirurgie de la cataracte est bien tolérée, bien que certaines lésions épithéliales aient été observées lorsque l'application répétée de PI diluée a été précédée d'une application initiale, concentrée (2,5 %) [57].

Toxicité stromale cornéenne de la povidone iodée

L'iode libre des solutions de PI peut pénétrer dans la cornée lors d'applications locales, la profondeur dépendant du temps d'exposition et de la concentration. Dans les cornées de donneurs après application topique d'une solution de PI à plus de 5 %, de l'iode a été retrouvé dans l'épithélium et jusqu'au milieu du stroma. Cependant, à des concentrations de 0,5 % à 5 % appliquées pendant 2 minutes, l'iode était pratiquement absent des couches stromales [60]. La solution de PI est toxique pour les fibroblastes cornéens in vitro, et l'exposition à une concentration de seulement 0,25 % pendant 2 minutes peut être à l'origine de lésions significatives.

Toxicité endothéliale cornéenne de la povidone iodée

Une solution de povidone iodée à 5 %, injectée directement dans la chambre antérieure et produisant une concentration intracamérulaire de 0,8 %, cause des dommages endothéliaux chez le lapin. Mais deux autres études effectuées chez le lapin n'ont trouvé aucune évidence de dommages aux cellules endothéliales avec des concentrations intracamérulaires de 0,1 % et 0,08 % [61]. Au cours de la chirurgie de la cataracte, des irrigations répétées avec 0,25 % de PI ne montrent pas de toxicité endothéliale [57].

Toxicité rétinienne de la povidone iodée

Sur un modèle de lapin, des injections intravitréennes de 0,1 ml de solution de PI à 0,1 % et à 0,3 % se sont avérées bien tolérées lors d'explorations électrorétinographiques et histologiques. D'autres travaux, utilisant également un modèle de lapin, ont retrouvé une bonne tolérance pour des concentrations intravitréennes comprises entre 0,05 % et 0,5 %. En revanche, il a été démontré que de la PI à 5 % provoquait de lésions rétiniennes sévères [62]. Chez l'homme, l'irrigation pendant la vitrectomie avec une solution de PI à 0,025 % dans une solution de BSS® a montré une bonne tolérance [58].

TOXICITÉ COMPARATIVE DES ANTISEPTIQUES – CHOIX DE LA POVIDONE IODÉE

Les sites de toxicité des antiseptiques au niveau de l'œil sont présentés dans la figure 15-9. La PI reste l'antiseptique le mieux toléré par les tissus oculaires et l'emploi de la chlorhexidine ou des solutions alcooliques diverses est proscrit.

Actuellement, les solutions de PI à 10 % sont utilisées pour la préparation cutanée péri-oculaire en raison de leurs propriétés antimicrobiennes à large spectre et de leur sécurité d'emploi. Il faut cependant noter que, dans une étude évaluant l'effet de l'application de 5 % de PI avant une chirurgie de la cataracte, 44 % des patients ont signalé une irritation légère à sévère avec un contact rapide [63], et la cytotoxicité de la PI a été établie à la fois in vitro et in vivo [64]. Une étude évoque une fréquence de dermatose « de contact », dans 0,4 % des cas [65].

Les mécanismes d'action toxique reposent notamment sur la répression complète des activités cellulaires de la déshydrogénase mitochondriale et de l'estérase intracellulaire [66]. Toutefois, l'application de PI diluée à 5 mg/ml pendant 2 minutes réduit la contamination microbienne sans pénétration d'iode dans les couches cornéennes.

Cliniquement, l'application de PI sur la surface oculaire peut provoquer une gêne pour le patient [67], effet qui est minimisé par le rinçage au moyen d'une solution de BSS® après exposition. La présence de substances tensioactives et détergentes dans la povidone-iodée contribue largement à la toxicité de cet antiseptique vis-à-vis de l'intégrité de l'épithélium cornéen.

En résumé, bien que la PI aqueuse sans alcool ni détergents soit généralement bien tolérée par la cornée, l'entrée possible de PI dans la chambre antérieure doit toujours être évitée (tableau 15-8).

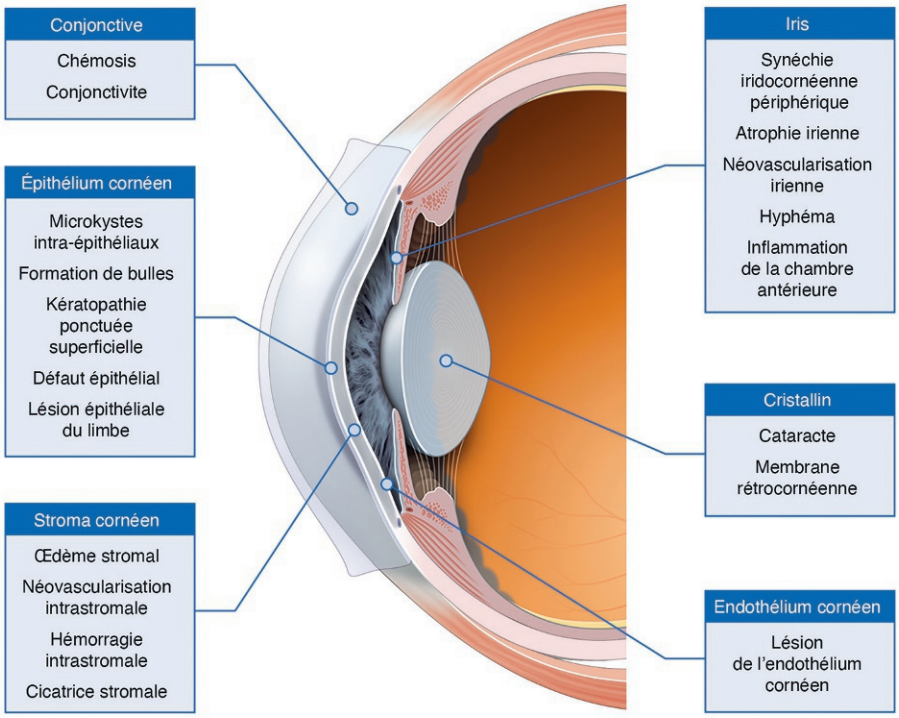


Fig. 15-9 ***Les différentes cibles d'action toxique des antiseptiques pour l'œil.***
Source : Cyrille Martinet.

Tableau 15-8 – Tissus oculaires cibles de l'action toxique des antiseptiques

Mécanismes d'action toxique	Dégradation de la synthèse des acides nucléiques ou des protéines Inhibition de la déshydrogénase mitochondriale et des estérases intracellulaires Destruction de l'intégrité de la membrane cellulaire
Cible conjonctivale	Allergie Pigmentation Chémosis
Épithélium cornéen	Kératopathie superficielle Défauts de l'épithélium
Stroma cornéen	Œdème stromal
Endothélium	Pas montré en pratique clinique
Cristallin	Pas montré en pratique clinique
Choriorétine	Pas montré en pratique clinique
Symptomatologie générale	Rougeur Sensation de brûlure Vision trouble Sécheresse de l'œil

IL N'Y A PAS D'ALLERGIE À L'IODE, MAIS DE RARISSIMES ALLERGIES À LA POVIDONE IODÉE

Il convient de souligner que le concept d'allergie à l'iode repose sur la mauvaise interprétation d'un phénomène intrinsèque de toxicité irritative sans aucun rapport avec un phénomène immunitaire. Il n'y a pas d'allergie à l'iode. L'iode est un nutriment humain essentiel, obtenu naturellement à partir de l'alimentation. L'iode est converti en iodure au cours du processus digestif, puis se concentre dans la glande thyroïde (75 % des réserves corporelles totales) pour une synthèse continue de la thyroxine et de la triiodothyronine. En revanche, des phénomènes allergiques à la povidone ont été décrits dans la littérature, mais ils sont très rares.

Le libellé des « contre-indications » retenu par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) dans le cadre du résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la Bétadine® ophtalmique est, de ce point de vue, ambigu.

Ce médicament *ne doit pas être utilisé* dans de rares situations :

- « antécédent d'hypersensibilité à l'un des constituants, en particulier la povidone ou à l'un des excipients mentionnés en section 6.1 ;
- il n'existe pas de réactions croisées avec les produits de contraste iodés ;
- les réactions d'intolérance (réactions anaphylactoïdes) aux produits de contraste iodés ou d'anaphylaxie aux fruits de mer ne constituent pas une contre-indication à l'utilisation de Bétadine® ».

PRÉVENTION DE L'ENDOPHTALMIE PAR LA POVIDONE IODÉE

On ne dispose pas d'essais contrôlés randomisés sur l'utilisation de PI dont le critère d'évaluation principal serait le taux d'endophtalmie. Dans un essai ouvert non randomisé, il a été montré que l'application de PI à 5 %, appliquée sur la conjonctive avant la chirurgie réduisait la fréquence de l'endophtalmie de 0,24 % à 0,06 % (soit une division par quatre du risque) [68].

En raison de la faible fréquence de l'endophtalmie postopératoire et de la difficulté de prouver l'implication de la flore de la surface oculaire comme cause d'endophtalmie postopératoire, des études ont utilisé la présence et le dénombrement de bactéries sur la conjonctive et dans la chambre antérieure comme critère de mesure indirecte de la réduction du risque d'endophtalmie. Des études in vitro ont utilisé des suspensions bactériennes dans une solution de BSS® ou d'eau stérile et sur des milieux gélosés [69]. Il n'existe pas de modèle standard utilisé pour représenter la surface oculaire, ce qui conduit à une incertitude quant à la transposition de ces études à une interprétation in vivo ou en clinique.

LA POVIDONE IODÉE DANS L'ANTISEPSIE DE LA CHIRURGIE DE LA CATARACTE

L'adoption généralisée (mondiale) de la solution de PI dans l'antisepsie du site opératoire ophtalmique peut être attribuée à son large spectre d'activité antiseptique, à une activité remarquable (diversité des espèces bactériennes, nombre résiduel de colonies) sur la surface cornéenne ou sur la conjonctive, à de rarissimes cas de résistance microbienne et à des caractéristiques toxicologiques rassurantes pour le chirurgien. On recommande la PI à 5 % (ou 10 %) appliquée pendant 3 minutes dans le cul-de-sac conjonctival avant la chirurgie. Il faut probablement se prémunir de concentrations plus faibles et l'intérêt de l'administration d'antibiotiques en complément n'a jamais été prouvé [70].

Aucun procédé antiseptique ne stérilise complètement la surface oculaire. De plus, les bactéries peuvent être déplacées sur le champ opératoire pendant l'acte. Ces bactéries de la conjonctive et des paupières pénètrent dans l'œil pendant la chirurgie et le régime antiseptique idéal stériliserait la surface oculaire pendant toute la période péri-opératoire. Toutefois, l'objectif de réduction drastique de la charge bactérienne doit être considéré en même temps comme ambitieux et raisonnable. Le nombre de colonies bactériennes et le nombre d'espèces ont été mesurés lors d'études à la fois in vitro, utilisant divers milieux, et in vivo, à partir de la conjonctive et de la chambre antérieure.

Le principe de base de l'antisepsie oculaire repose sur :

- une application de PI à 5 % avant la chirurgie de la cataracte ;
- pendant l'intervention, l'application fréquente de PI diluée (0,25 %) qui offre, en quelque sorte, un « réservoir » d'iode qui permet de poursuivre au-delà du premier geste antiseptique, en maintenant la bactéricidie à l'égard des micro-organismes et en minimisant les interactions avec les substances organiques et le tissu hôte.

RÉDUCTION DE LA CHARGE BACTÉRIENNE À LA SURFACE DE L'ŒIL LORS DE L'APPLICATION DE POVIDONE IODÉE

L'efficacité de la PI a été établie par la réduction significative du pourcentage de cultures positives et une diminution des unités formant colonies (UFC) à partir d'écouvillonnages de la conjonctive. Une étude prospective contrôlée menée sur 54 yeux a démontré une diminution des écouvillonnages « positifs », du nombre d'espèces et de la croissance bactérienne après une exposition à la PI à 5 % pendant 3 minutes [71].

D'autres études ont montré la réduction de la charge bactérienne à la surface de l'œil. Il a été démontré que l'irrigation réduisait davantage les cultures positives que l'application isolée de 2 gouttes de concentration équivalente de PI [72]. Avant désinfection par la PI, les écouvillons sont « positifs » pour 25 % à 70 % d'entre eux, la charge bactérienne variant considérablement d'un patient à l'autre. Aucune étude ne fait état d'une « stérilisation » de la surface oculaire, mais le pourcentage d'écouvillons positifs retrouvés après l'application de PI à 5 % pendant 3 minutes peut être réduit à 3 %.

JUSTIFICATION DE L'UTILISATION DE POVIDONE IODÉE CONCENTRÉE (> 1 %)

Il n'y a pas de définition consensuelle d'une solution diluée ou concentrée idéale de PI pour la prophylaxie de l'endophtalmie. Une solution de concentration inférieure à 1 % est considérée comme « concentrée ». Les solutions de PI à 2,5 %, 5 % et 10 % sont les plus courantes et plusieurs études soutiennent l'utilisation de PI concentrée avant la chirurgie de la cataracte. Une étude comparant l'application de 5 % ou 1 % de PI avant cette chirurgie a conclu que la PI 5 % réduit plus efficacement la charge bactérienne sur la surface oculaire, même si, en cas de faible charge bactérienne initiale, il n'y a pas de différence significative.

EFFET BACTÉRICIDE DES SOLUTIONS DE POVIDONE IODÉE DE 0,1 À 1 %

À faible concentration (0,1 à 1 %), la PI a un temps de bactéricidie rapide, inférieur à 30 secondes. Elle est efficace sur une grande variété d'organismes. In vitro, une application répétée de PI à 0,7 % s'est avérée équivalente à une application unique de PI 5 % en utilisant un milieu gélosé riche en matières organiques pour simuler une infection subclinique. Lorsque la PI à 0,25 % est appliquée, la concentration dans la chambre antérieure à la fin de la chirurgie est de 0,008 %. Dans un modèle d'endophtalmie chez le lapin, des injections intravitréennes répétées de PI à 0,1 % et 0,3 % sont efficaces à titre thérapeutique.

LA POVIDONE IODÉE DANS L'ANTISEPSIE DE LA CHIRURGIE VITRÉORÉTINIENNE

Il n'existe pas d'évaluation randomisée de l'utilisation de la PI en chirurgie vitréorétinienne. En revanche, on dispose d'études permettant de connaître l'innocuité et l'efficacité de l'injection intravitréenne de PI à 1,25 %, suivie d'une vitrectomie utilisant, en peropératoire, une irrigation de PI à 0,025 % pour le traitement de l'endophtalmie. Le traitement de l'endophtalmie se résout, en règle générale, rapidement, et une bonne acuité visuelle est maintenue. Aucun événement indésirable n'est noté. De plus, l'électrorétinographie péri-opératoire montre une amélioration suggérant une récupération fonctionnelle dans les couches externe et interne de la rétine après le traitement.

Il a été rapporté que la vitrectomie effectuée au moyen d'une aiguille de calibre 25 G, avec une irrigation du champ opératoire au moyen de PI diluée à 0,25 %, après mise en place du blépharostat et après avoir attendu au moins 30 secondes avant de procéder aux sclérotomies, pouvait bénéficier d'un risque totalement minimisé de contamination bactérienne du vitré à 0 % [73].

LA POVIDONE IODÉE DANS L'ANTISEPSIE DES INJECTIONS INTRAVITRÉENNES

La Société française d'ophtalmologie et la Société française d'hygiène hospitalière ont conjointement proposé une version actualisée (janvier 2020) du protocole de réalisation d'une injection intravitréenne et en particulier les éléments relatifs à l'antisepsie du globe oculaire [74] :

- la détersion initiale avant la réalisation d'une antisepsie sur une peau sans souillure n'est plus obligatoire car aucune recommandation particulière n'a montré de preuve scientifique suffisante ;
- l'antisepsie de la peau péri-oculaire, des cils et des paupières est réalisée au moyen d'une solution ophtalmique de PI à 5 % ;
- en cas d'intolérance cutanée sévère prouvée et non contrôlable, après avoir discuté avec le patient du possible risque accru d'endophtalmie et avoir mis en balance cela avec le

risque d'arrêt de traitement par le patient pouvant être délétère à sa vue, l'hypochlorite de sodium en solution aqueuse à 0,06 % sera utilisé ;
• mise en place du champ oculaire stérile puis pose du blépharostat, ou tout système limitant les risques de contact entre l'aiguille et le bord libre de la paupière ou des cils ;
• instillation voire « irrigation » de la solution ophtalmique de PI à 5 % sur la conjonctive. La solution de PI peut aussi, en plus, avoir été pré-instillée durant la désinfection de la peau pour permettre d'atteindre le temps de contact de 2 minutes recommandé dans le résumé des caractéristiques du produit (AMM), même si un temps de contact de 30 secondes seulement a fait l'objet d'un consensus européen.

Règle d'or

Pour le champ opératoire, il n'y a pas lieu de réaliser avant l'entrée au bloc une dépilation des cils et des sourcils si les douches préopératoires et l'antisepsie cutanée ont été correctement réalisées. L'antisepsie se passe en plusieurs phases :

• une détersion péri-oculaire avec un savon antiseptique (povidone iodée « moussante ») ;

• un rinçage et un séchage ;

• une première application d'antiseptique : povidone iodée « dermique » à 10 % ;

• et une deuxième application d'antiseptique : povidone iodée « dermique » à 5 % dans les culs-de-sac conjonctivaux. La povidone iodée « dermique » à 5 % est adaptée à l'œil.

Tous ces produits sont à utiliser de préférence en présentations « unidose », qui éliminent le risque de contamination de l'antiseptique dans les conditions normales d'utilisation (pour un seul patient).

Conclusion

Les solutions de povidone iodée sont largement disponibles, leur coût est modeste et elles ont fait l'objet de très nombreuses études en ophtalmologie. Cela permet de définir des protocoles d'antisepsie efficaces et bien tolérés. Les endophtalmies postopératoires restent une des préoccupations majeures du chirurgien de l'œil, en raison de la sévérité du pronostic de ces infections nosocomiales. C'est la raison pour laquelle le protocole antiseptique doit être strictement respecté et l'antiseptique soigneusement appliqué.

15.2. Antibiotiques et antifongiques

C. Chiquet, R. Mazet, M. Cornet, M. Maurin, M. Saleh

Antibiotiques en ophtalmologie

MÉDICAMENTS UTILISABLES EN OPHTALMOLOGIE

BÊTA-LACTAMINES

Les bêta-lactamines ont en commun une structure contenant un noyau bêta-lactame.

On distingue : les pénicillines, les céphalosporines, les monobactames et les carbapénèmes.

Mécanisme d'action

Les bêta-lactamines (fig. 15-10) inhibent la synthèse du peptidoglycane de la paroi bactérienne en bloquant la phase tardive de transpeptidation par fixation au niveau des enzymes DD-transpeptidases. Ces transpeptidases correspondent aux protéines liant la pénicilline (PLP). Ce mode d'action aboutit à une lyse de la paroi bactérienne et à un effet bactéricide [75].

Activité antibactérienne

Le spectre antibactérien des bêta-lactamines varie largement en fonction du groupe considéré.

Quatre bêta-lactamines sont fréquemment utilisées en ophtalmologie.

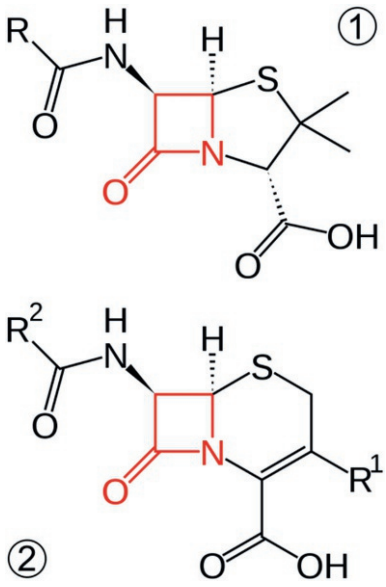


Fig. 15-10 ***Structure générale des bêta-lactamines.***
1. Pénicillines. 2. Céphalosporine. En rouge : le noyau bêta-lactame.

• La ticarcilline est une carboxypénicilline administrée par voie intraveineuse dont l'intérêt principal repose sur son activité vis-à-vis des bacilles à Gram négatif, notamment

la plupart des entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa* et *Stenotrophomonas maltophilia*. Son inactivation par de nombreuses bêta-lactamases a conduit à proposer son association au clavulanate, inhibiteur des pénicillinases, mais qui diffuse mal dans les tissus oculaires.

- La céfuroxime est une céphalosporine de 2e génération active sur les staphylocoques sensibles à la méticilline, les streptocoques (notamment *Streptococcus pneumoniae* et *S. pyogenes*), *Haemophilus influenzae* et *H. parainfluenzae* (efficacité diminuée en cas de sécrétion d'une bêta-lactamase), *Moraxella catarrhalis*, certaines entérobactéries telles que *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*, et *Neisseria gonorrhoeae*.
- La ceftazidime est une céphalosporine de 3e génération principalement active contre les bacilles à Gram négatif, incluant *Haemophilus influenzae*, certaines entérobactéries (*Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Proteus* sp., *Enterobacter* sp.), et *Pseudomonas aeruginosa*. Elle possède une activité plus modeste sur les bactéries à Gram positif (notamment les staphylococques sensibles à la méticilline).
- L'imipénem est un carbapénème associé à la cilastatine pour prolonger sa demi-vie. Cet antibiotique présente un spectre antibactérien large, comprenant les staphylocoques sensibles à la méticilline, les streptocoques (notamment *S. pyogenes*), les entérocoques sensibles à la pénicilline A, *H. influenzae* et *H. parainfluenzae* (y compris les souches sécrétant une pénicillinase), *Moraxella catarrhalis*, la plupart des entérobactéries, *P. aeruginosa*, et certaines espèces anaérobies (notamment *Bacteroides fragilis*).

Mécanismes de résistance bactérienne

Les mécanises principaux de résistance aux bêta-lactamines reposent sur la production d'enzymes inhibitrices : les bêta-lactamases [76–80]. Ces enzymes agissent en ouvrant, par hydrolyse enzymatique, le noyau bêta-lactame. Elles sont principalement produites par les bactéries à Gram négatif. On distingue, en fonction des bêta-lactamines inactivées, les pénicillinases, les céphalosporinases, les bêta-lactamases de spectre étendu (BLSE) et les carbapénémases.

Les béta-lactamines peuvent également être inactivées par une modification de leur cible bactérienne (PLP). C'est le cas des staphylocoques résistants à la méticilline (notamment *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline [SARM]) par acquisition d'un gène *mecA* ou *mecC* codant pour une nouvelle PLP dont l'affinité est diminuée pour l'ensemble des bêta-lactamines.

La résistance acquise aux bêta-lactamines peut également survenir par diminution de la perméabilité de la paroi bactérienne (par exemple résistance aux carbapénèmes par disparition de la potine D2 chez *P. aeruginosa*) ou par surexpression de systèmes d'efflux des antibiotiques.

Effets indésirables et interactions

L'effet secondaire majeur des bêta-lactamines est l'allergie à ces antibiotiques, qui peut conduire à des réactions anaphylactiques sévères voire fatales. L'allopurinol augmente le risque de réactions cutanées observées avec les pénicillines. Les bêta-lactamines peuvent augmenter la concentration sanguine du méthotrexate. L'imipenème peut réduire de façon important la concentration sanguine d'acide valproïque.

Contre-indications

La contre-indication principale concerne l'allergie aux bêta-lactamines. Les allergies croisées entre les différents groupes de bêta-lactamines (pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes et monobactames) sont rares.

FLUOROQUINOLONES

Les quinolones sont des antibiotiques de structure centrale bicyclique correspondant à une 4-quinolone (fig. 15-11).

Les fluoroquinolones (fig. 15-12) contiennent un atome de fluor dans leur structure chimique. On distingue les quinolones/fluoquinolones en quatre générations :

- 1re génération, acide nalidixique (retiré du marché depuis 2005) ;
- 2e génération : norfloxacine, ofloxacine, ciprofloxacine ;
- 3e génération : lévofloxacine ;
- 4e génération : moxifloxacine, délafloxacine.

Les fluoroquinolones utilisées en France sous forme de collyres ophtalmiques sont la norfloxacine, l'ofloxacine, la lévofloxacine et la ciprofloxacine.

Mécanisme d'action

Les quinolones agissent au niveau des topo-isomérases de type II bactériennes (ADN gyrase et topo-isomérase IV). Elles bloquent les mécanismes d'enroulement/désenroulement de l'ADN, nécessaires à sa duplication et à sa réplication. Ce sont des antibiotiques bactéricides.

Activité antibactérienne

Le spectre antibactérien des fluoroquinolones est large mais variable en fonction des médicaments. Ces antibiotiques ont une bonne biodisponibilité et une diffusion tissulaire large. La norfloxacine est essentiellement utilisée pour traiter les infections urogénitales dues à des bactéries à Gram négatif sensibles. Elle est également utilisée pour traiter les conjonctivites bactériennes en application locale (gouttes oculaires) chez l'enfant âgé de plus d'un an.

L'ofloxacine et la lévofloxacine (forme lévogyre de l'ofloxacine) ont un spectre large, incluant des bactéries à Gram positif (staphylocoques) et à Gram négatif (*Haemophilus* sp., *Moraxella catarrhalis*, entérobactéries). La ciprofloxacine et la moxifloxacine ont un spectre antibactérien large, étendu vers *P. aeruginosa*. La moxifloxacine est également active sur *S. pneumoniae*. La norfloxacine, l'ofloxacine, la lévofloxacine et la ciprofloxacine sont utilisées sous forme de collyres ophtalmiques pour traiter les kératites dues aux bactéries sensibles.

Mécanismes de résistance bactérienne

Le risque d'acquisition d'une résistance aux fluoroquinolones chez les bactéries est élevé en cas d'administration de ces antibiotiques en monothérapie. Ce risque est moins élevé pour une administration conjonctivale d'une forte concentration de ces antibiotiques. Le mécanisme principal de résistance acquise des bactéries aux fluoroquinolones correspond à des mutations au niveau des gènes codant pour les topo-isomérases de type II [80]. Le deuxième mécanisme majeur de résistance acquise correspond à la surexpression de systèmes d'efflux. Les autres

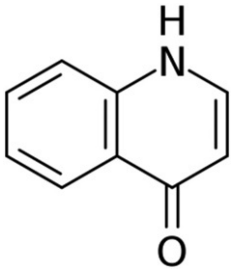


Fig. 15-11 ***Structure de la 4-quinolone.***

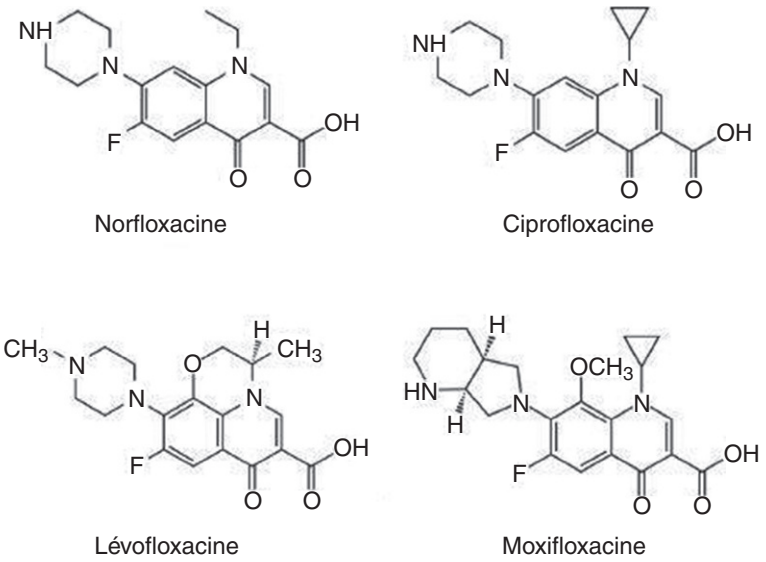


Fig. 15-12 ***Structure des fluoroquinolones.***

mécanismes concernent l'imperméabilité de la membranaire bactérienne, la protection de la cible bactérienne de ces antibiotiques (protéines qnr), et l'inactivation enzymatique de ces antibiotiques (enzyme AAC6′-Ib-cr.).

Effets indésirables et interactions

Les effets indésirables potentiels principaux de la prise orale des fluoroquinolones sont l'allongement de l'intervalle QTc, traduisant la possible toxicité cardiaque de cette famille d'antibiotiques, l'hépatotoxicité, les réactions d'hypersensibilité, la phototoxicité, les tendinopathies et ruptures tendineuses.

Les interactions médicamenteuses avec les fluoroquinolones administrées par voie systémique sont nombreuses. De façon non exhaustive, l'utilisation concomitante de médicaments métabolisés par le CYP1A2 (par exemple caféine, clozapine, ropinirole, théophylline, tizanidine) peut entraîner une augmentation de la concentration sérique des fluoroquinolones. Inversement, les fluoroquinolones peuvent augmenter les concentrations sériques de didanosine ou diminuer les concentrations sériques de l'acide mycophénolique. L'association avec d'autres agents photosensibilisants (par exemple acide aminolévulinique, porfimer, tétracyclines) ou avec d'autres agents prolongeant l'intervalle QT (par exemple amisulpride, delamanid, dompéridone, halopéridol, méthadone, chloroquine, hydroxychloroquine, etc.) doit être évitée. Les fluoroquinolones administrées en gouttes ophtalmiques n'exposent pas à ces interactions médicamenteuses.

Contre-indications

Seule l'allergie aux fluoroquinolones est une contre-indication à la prescription des fluoroquinolones sous forme de gouttes ophtalmiques. Les fluoroquinolones administrées par voie systémique sont contre-indiquées chez les personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité, de tendinite ou de rupture de tendon suite à l'utilisation d'une fluoroquinolone. L'administration concomitante de la tizanidine est contre-indiquée. Les fluoroquinolones sont contre-indiquées chez la femme enceinte (risque théorique d'avortement ou de malformations fœtales) et sont excrétées dans le lait maternel avec un risque d'effets indésirables ostéoarticulaires chez le nouveau-né. Les fluoroquinolones sont classiquement contre-indiquées chez les enfants du fait notamment d'un risque de lésions musculosquelettiques permanentes. Ces antibiotiques sont néanmoins utilisés actuellement pour le traitement des infections potentiellement graves (par exemple infections urinaires compliquées, infections au cours de la mucoviscidose, infections dues aux bactéries intracellulaires sensibles, atteinte oculaire sévère).

TÉTRACYCLINES

La tétracycline (fig. 15-13) et ses analogues ont une structure chimique de base consistant en quatre cycles de naphtacène carboxamide. Les dérivés de la tétracycline tels que la minocycline et la doxycycline sont les tétracyclines actuellement utilisées en thérapeutique. Les glycylcyclines sont des composés synthétiques dérivés de la minocycline. En ophtalmologie, la tétracycline, la chlortétracycline et l'oxytétracycline sont utilisées sous forme de pommade ophtalmique à 1 %. Les indications de ce traitement local sont le traitement de la conjonctivite bactérienne, du trachome (*Chlamydia trachomatis*) et des conjonctivites du nouveau-né.

Mécanisme d'action

Les tétracyclines inhibent la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la sous-unité ribosomique 16S, elle-même constituant l'ARN ribosomique 30S.

Activité antibactérienne

Les tétracyclines ont un spectre antibactérien large. Parmi les pathogènes humains communs, elles sont actives sur les staphylocoques (y compris le SARM), les streptocoques

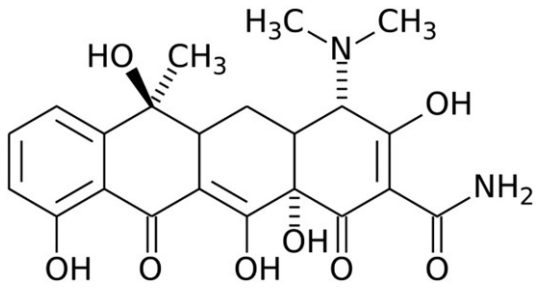


Fig. 15-13 ***Structure de la tétracycline***

(notamment *S. pyogenes* et *S. pneumoniae*), *Enterococcus faecalis*, *Propionibacterium acnes* (renommé *Cutibacterium acnes*), *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus* spp., certaines entérobactéries (notamment *E. coli*, *K. pneumoniae*), *P. aeruginosa*, et *Acinetobacter* sp. Les tétracyclines sont actives sur les mycoplasmes, de nombreuses bactéries intracellulaires (par exemple *Chlamydia* spp.) et les spirochètes (par exemple *Treponema pallidum*). Les glycylcyclines ont un spectre antibactérien comparable aux tétracyclines classiques, mais légèrement étendu vers certaines entérobactéries, *Stenotrophomonas maltophilia*, et certains anaérobies (par exemple *Bacteroides fragilis*).

Mécanismes de résistance bactérienne

Les résistances acquises aux tétracyclines, fréquentes, peuvent être liées à divers mécanismes [81, 82] :

- mutations affectant l'affinité de leur cible ribosomique ;
- action de protéines de protection du ribosome, par exemple Tet(O), Tet(M) ;
- efflux de ces antibiotiques hors de la bactérie par des transporteurs spécifiques, par exemple Tet(A), Tet(B) ;
- inactivation enzymatique ;
- mutations affectant l'expression de gènes régulateurs, par exemple *MarA* ;
- surexpression de systèmes d'efflux de ces antibiotiques.

Effets indésirables et interactions

En cas d'administration parentérale d'une tétracycline, les effets indésirables potentiels principaux sont la phototoxicité, l'hypertension intracrânienne, l'hypoplasie de l'émail ou la coloration permanente des dents chez l'enfant de moins de 8 ans et chez le fœtus.

Il existe de nombreuses interactions possibles en cas de traitement oral ou parentéral par une tétracycline. L'absorption simultanée de produits laitiers, d'anti-acides, de sels de calcium ou de magnésium, de produits à base de fer, de laxatifs contenant du magnésium ou de chélateurs d'acides biliaires peut diminuer la biodisponibilité des tétracyclines. Certains médicaments diminuent la concentration sérique des tétracyclines (barbituriques, bismuth, carbamazépine, fosphénytoïne, lanthane, phénytoïne, quinapril, rifampicine, ranélate de strontium, sucralfate, oxyhydroxyde sucroferrique, etc.). Une augmentation du risque de photosensibilisation existe en cas d'association d'une tétracycline avec un autre médicament phototoxique (acide 5-aminolévulinique, acide 5-aminolévulinique [topique], porfimer, vertéporfine, etc.).

Les tétracyclines peuvent augmenter : la concentration sérique de lithium ; l'effet des agents de blocage neuromusculaire (par exemple mécamylamine) ; l'effet néphrotoxique du méthoxyflurane ; l'effet hépatotoxique du Mipomersen® ; les effets indésirables des dérivés de l'acide rétinoïque (notamment risque de développement de pseudotumeurs cérébrales). Les tétracyclines peuvent renforcer l'effet anticoagulant des antagonistes de la vitamine K.

Ces interactions n'existent pas en cas d'administration locale des tétracyclines.

Contre-indications

Les contre-indications de la prise orale comprennent l'hypersensibilité aux tétracyclines, l'usage chez la femme enceinte (2e et 3e trimestres), l'allaitement, l'enfant de moins de 8 ans (risque de coloration dentaire définitive), l'association avec les rétinoïdes par voie orale.

Concernant les pommades ophtalmiques, la seule contre-indication est l'hypersensibilité à ces antibiotiques.

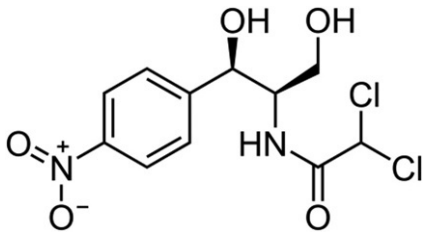


Fig. 15-14 ***Structure du chloramphénicol.***

CHLORAMPHÉNICOL

Le chloramphénicol (fig. 15-14) appartient à la famille des phénicolés, médicaments de structure simple qui contiennent une fonction phénylpropanoïde.

Mécanisme d'action

Les phénicolés bloquent la synthèse protéique bactérienne en inhibant l'activité peptidyl-transférase du ribosome bactérien (au niveau de l'ARN robosomique 23S) et, de ce fait, l'élongation de la chaîne peptidique. Le chloramphénicol existe sous forme de pommade ophtalmique à 1 %.

Activité antibactérienne

Le chloramphénicol possède un spectre antibactérien large, incluant les staphylocoques (notamment le SARM), les streptocoques (par exemple *S. pneumoniae*), *Enterococcus faecalis*, *Haemophilus* sp. (notamment *H. influenzae*), *Branhamella catarrhalis*, certaines entérobactéries (par exemple *E. coli* et *Proteus mirabilis*) et *Stenotrophomonas maltophilia*. Il est également efficace contre certaines bactéries intracellulaires (par exemple *Salmonella* sp., *Shigella* sp., *Chlamydia* sp., *Rickettsia* sp.). Il n'est pas ou peu efficace contre *Enterococcus faecium* et *P. aeruginosa*.

Le chloramphénicol ophtalmique (pommade à 1 %) est utilisé dans le traitement des conjonctivites.

Mécanismes de résistance bactérienne

Les résistances acquises aux phénicolés peuvent correspondre à trois mécanismes [83, 84] :

- une imperméabilité membranaire à ces antibiotiques ;
- une mutation au niveau de la cible ribosomique 50S entraînant une réduction de son affinité pour ces antibiotiques ;
- une inactivation par une enzyme, la chloramphénicol acétyltransférase (gène *cat*).

Effets indésirables et interactions

L'utilisation parentérale des phénicolés a été fortement réduite suite à la description du risque hématologique, en particulier d'aplasie médullaire irréversible. Ces antibiotiques demeurent utilisés dans les atteintes encéphaliques (par exemple abcès du cerveau) du fait de leur excellente pénétration dans le tissu cérébral. En cas de traitement parentéral, l'administration concomitante d'un autre médicament dépresseur de la moelle osseuse doit être évitée. Les phénicolés inhibent l'enzyme CYP2C19 (cytochrome P450), ce qui peut augmenter les taux sériques d'antidépresseurs, d'anti-épileptiques, d'inhibiteurs de la pompe à protons et d'anticoagulants. Les phénicolés inhibent également l'enzyme CYP3A4 (cytochrome P450), ce qui peut augmenter les taux sériques des inhibiteurs calciques, des immunosuppresseurs, des médicaments chimiothérapeutiques, des benzodiazépines, des antifongiques azolés, des antidépresseurs tricycliques, des macrolides, des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des statines, des anti-arythmiques

cardiaques, des antiviraux, des anticoagulants et des inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (PDE5).

Ces interactions n'existent pas pour une administration locale des phénicolés.

Contre-indications

La seule contre-indication est l'hypersensibilité au chloramphénicol, que l'administration soit systémique ou locale. L'administration systémique de cet antibiotique doit être évitée pour le traitement d'infections peu graves du fait du risque potentiel hématologique.

MACROLIDES

Les macrolides se caractérisent par une structure contenant des macrocycles de lactone associés à des sucres. Ces macrocycles contiennent 14, 15 ou 16 atomes. On peut les classer en 1re génération (par exemple érythromycine), 2e génération (par exemple clarithromycine et azithromycine) et 3e génération (par exemple télithromycine, qui est un kétolide). Les lincosamines (par exemple clindamycine) et les synergistines (par exemple pristinamycine) sont des antibiotiques apparentés aux macrolides. L'azithromycine est un azalide. Seule l'érythromycine et l'azithromycine (Azyter®) (fig. 15-15) sont utilisées sous forme de pommade ou collyre ophtalmiques pour le traitement des conjonctivites bactériennes. La pommade ophtalmique d'érythromycine à 0,5% n'est pas commercialisée en France.

Mécanisme d'action

Les macrolides et médicaments apparentés inhibent la synthèse protéique bactérienne par encombrement stérique au niveau de ribosome 50S.

Activité antibactérienne

L'activité antibactérienne de l'érythromycine comprend notamment les staphylocoques (y compris le SARM), les streptocoques (notamment *S. pyogenes* et *S. pneumoniae*), certaines espèces de *Corynebacterium* (par exemple *C. diphteriae*), les bactéries du groupe HACEK (*Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*), *Bordetella pertussis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae* et *Bartonella henselae*.

Haemophilus sp. et *Branhamella catarrhalis* ont une sensibilité moindre. Les bactéries peu sensibles ou résistantes à l'érythromycine incluent les entérocoques et les bactéries à Gram négatif (entérobactéries, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* sp.). L'azithromycine est de plus active sur *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae*.

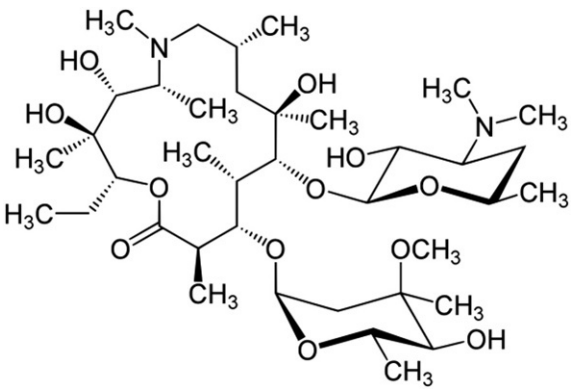


Fig. 15-15 ***Structure de l'azithromycine.***

Mécanismes de résistance bactérienne

Les résistances acquises aux macrolides sont fréquentes [81, 85]. Le mécanisme principal de résistance correspond à une diminution de l'affinité de la cible bactérienne, par méthylation post-transcriptionnelle de l'ARN ribosomique 23S. Ce mécanisme entraîne généralement une résistance croisée aux macrolides, aux lincosanides et au composé B des synergistines (phénotype MLSb). La résistance aux macrolides peut être liée également à une inactivation enzymatique (estérases ou kinases) de ces antibiotiques ou à leur efflux.

Effets indésirables et interactions

Les macrolides augmentent l'intervalle QTc. Ils peuvent induire une hépatotoxicité ou aggraver une myasténie.

En cas d'administration systémique, l'association avec d'autres médicaments prolongeant l'intervalle QT doit être évitée (par exemple amiodarone, amisulpride, astémizole, céritinib, cisapride, etc.). L'inhibition de l'enzyme CYP3A4 peut augmenter la concentration sérique des médicaments métabolisés par ce cytochrome (par exemple abémaciclib, acalabrutinib, alfentanil, alfuzosine, etc.). L'inhibition de la glycoprotéine P/ABCB1 peut augmenter la concentration sérique de nombreux médicaments (par exemple alcaloïdes de l'ergot de seigle, afatinib, aliskiren, betrixaban, bilastine, etc.). L'érythromycine peut également augmenter ou diminuer la concentration sérique de nombreux autres médicaments. Cet antibiotique diminue le métabolisme des agents bloquant les canaux calciques et l'effet antiplaquettaire du clopidogrel.

Ces interactions n'existent pas pour une administration locale.

Contre-indications

Les contre-indications sont l'hypersensibilité à l'érythromycine ou à un autre macrolide, que l'administration soit systémique ou locale ophtalmique, et l'association avec le pimozide, le cisapride, l'ergotamine ou la dihydroergotamine, la terfénadine, l'astémizole, la lovastatine, la simvastatine.

AMINOSIDES

Les aminosides ont une structure composée de deux à cinq glucides substitués par des fonctions amine (–NH2), d'où leur dénomination. Ceux utilisés en clinique humaine sont la gentamicine, l'amikacine (fig. 15-16), la nétilmicine et la tobramycine

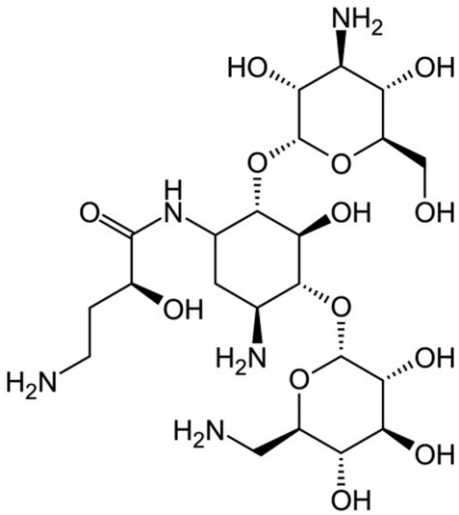


Fig. 15-16 ***Structure de l'amikacine.***

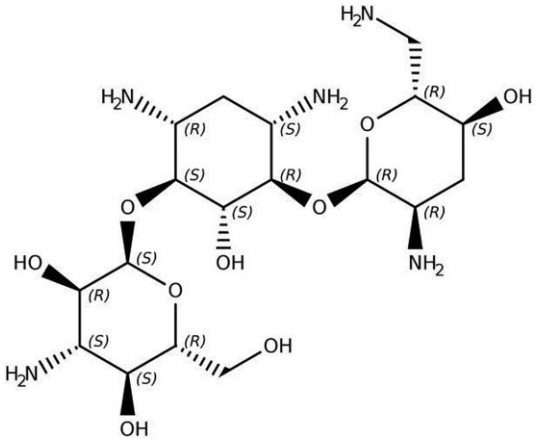


Fig. 15-17 ***Structure de la tobramycine.***

(fig. 15-17). La gentamicine (Indobiotic®) et la tobramycine à 0,3 % (Tobrabact®, Tobrex®, qui est associée à la dexaméthasone dans Tobradex®, Todexal®) sont utilisées en ophtalmologie sous forme de pommade ou de collyre ophtalmique. La micronomicine est d'utilisation spécifiquement ophtalmologique. L'amikacine est également utilisée sous forme de préparations hospitalières.

Mécanisme d'action

Les aminosides inhibent la synthèse bactérienne en se fixant au niveau du site de décodage de l'ARN ribosomique 16S (sous-unité 30S du ribosome bactérien). Ils induisent des erreurs dans le décodage des codons par le ribosome, affectant ainsi la traduction de l'ARN messager en protéines. Ils ont une activité bactéricide.

Activité antibactérienne

Le spectre antibactérien des aminosides est large, incluant de nombreuses bactéries à Gram négatif telles que les entérobactéries (*E. coli*, *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *Serratia* sp., *Citrobacter* sp.), *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* sp. (notamment *A. baumanii*), des bactéries à Gram positif telles que les staphylocoques (y compris les SARM), les bacilles à Gram positif aérobies (par exemple *Corynebacterium* sp., *Bacillus* sp.) et certains pathogènes intracellulaires spécifiques (par exemple *Brucella* sp., *Francisella tularensis*, certaines mycobactéries). Les streptocoques et les entérocoques ont une résistance de bas niveau à ces antibiotiques, mais l'association d'un aminoside avec une bêta-lactamine est synergique contre ces bactéries. Les aminosides ne sont pas actifs sur les bactéries anaérobies strictes (par exemple *Clostridium* sp., *Bacteroides* sp.).

Mécanismes de résistance bactérienne

Les mécanismes de résistance bactérienne aux aminosides sont l'inactivation enzymatique de ces antibiotiques, la méthylation de la cible ARN ribosomique 16S et les systèmes d'efflux [86]. Les résistances observées varient en fonction du mécanisme de résistance impliqué, mais également du type d'aminoside.

Effets indésirables et interactions

Sur le plan systémique, les effets indésirables potentiels principaux sont la néphrotoxicité et l'ototoxicité. Des réactions d'hypersensibilité existent. En cas d'administration parentérale, l'association d'un aminoside avec un autre médicament néphrotoxique est à éviter ou surveiller régulièrement (par exemple amphotéricine B, cisplatine, ciclosporine, vancomycine, etc.). L'association avec d'autres médicaments ototoxiques doit également être évitée (par exemple arbékacine, carboplatine, diurétiques de l'anse, oxatomide, etc.). Les aminosides peuvent augmenter l'effet hypocalcémiant des dérivés de bisphosphonates, l'effet de blocage neuromusculaire des produits contenant de la toxine botulique ou de la mécamylamine. Les aminosides peuvent diminuer l'effet thérapeutique de la distigmine, du picosulfate de sodium. Ils interagissent avec les produits à base de ténofovir. Ces interactions n'existent pas en cas d'administration locale. Cependant, les aminosides peuvent être absorbés en cas d'irrigation locale peropératoire, exposant le patient aux mêmes risques de toxicité que l'administration parentérale de ces antibiotiques.

Contre-indications

La contre-indication principale concerne l'hypersensibilité aux aminosides, que l'administration soit parentérale ou locale. Les autres contre-indications à l'administration parentérale d'aminosides sont la myasthénie (exacerbation de la faiblesse musculaire) et les maladies mitochondriales (altération de la traduction de l'ADNmt pouvant entraîner une perte auditive irréversible, des acouphènes, une toxicité cardiaque et une toxicité rénale).

SULFAMIDES

Les sulfamides (ou sulfonamides) sont des dérivés soufrés de type amino-4,phényl-sulfonamide. Ils possèdent un groupe sulfonamide branché en « para » de l'aminophénol. Du fait d'une sélection rapide de résistances bactériennes à ces antibiotiques, ils sont généralement associés à un autre médicament synergique (par exemple sulfaméthoxazole et triméthoprime). Le sulfamide utilisé en ophtalmologie est le sulfacétamide. Il existe à l'étranger des spécialités pharmaceutiques de sulfacétamide à visée ophtalmique : pommade ou solution à 10 %.

Mécanisme d'action

Les sulfamides sont des inhibiteurs de la synthèse des folates. Ce sont des analogues structuraux de l'acide para-aminobenzoïque (PABA). Le PABA est converti par la dihydroptéroate synthétase (DHPS) en acide dihydrofolique nécessaire à la synthèse d'acide folique (ou folate). L'acide folique est indispensable à la synthèse de l'ADN et des acides aminés bactériens. Les sulfamides se lient de façon compétitive à la DHPS, empêchant l'action de cette enzyme sur le PABA. Le déficit en acide folique qui en résulte induit une inhibition de la croissance bactérienne.

Activité antibactérienne

Les sulfamides ont un spectre antibactérien large. Ils sont actifs notamment sur les bactéries à Gram négatif telles que *Haemophilus* sp., *Neisseria* sp., les entérobactéries (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*), les bactéries à Gram positif telles que les *Streptococcus* et *Staphylococcus.* Ils ne sont pas actifs sur *P. aeruginosa*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma* et *T. pallidum*.

Mécanismes de résistance bactérienne

La résistance aux sulfamides peut résulter de deux mécanismes majeurs [87] : des mutations chromosomiques dans le gène *folP* codant pour la DHPS peuvent diminuer l'affinité de cette enzyme pour ces antibiotiques ; les bactéries peuvent acquérir des intégrons portant les gènes *sul1*, *sul2*, ou *sul3* codant pour des DHPS de substitution, insensibles à l'action des sulfamides.

Effets indésirables et interactions

Les effets indésirables systémiques principaux des sulfamides sont l'hypersensibilité à ces antibiotiques et le risque de toxicité dermique (notamment le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique). Des troubles gastro-intestinaux sont fréquents. Les effets indésirables plus rares comprennent notamment des méningites aseptiques, des crises d'épilepsie, des thrombopénies sévères, des agranulocytoses, des hépatites, des pneumonies, des néphrites interstitielles, des hypoglycémies et un déficit en folates.

Il existe de nombreuses interactions possibles avec d'autres médicaments (par exemple augmentation de l'effet hypoglycémiant des médicaments antidiabétiques de type sulfonylurées). Ces interactions n'existent pas en cas d'administration locale.

Contre-indications

Les sulfamides sont contre-indiqués en cas d'antécédent d'hypersensibilité à l'un de ces antibiotiques. L'administration de sulfamide ophtalmique peut entraîner une réaction allergique locale.

BACITRACINE

La bacitracine est un antimicrobien polypeptidique cyclique, dérivé de la bactérie *Bacillus subtilis*. Du fait de sa néphrotoxicité, la bacitracine est principalement utilisée en préparation topique, notamment sous forme de pommade ophtalmique. Elle peut être utilisée en association avec la polymyxine B ou la néomycine. Aucune spécialité de bacitracine n'est disponible en France.

Mécanisme d'action

La bacitracine a un effet bactéricide par inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne. Elle se fixe au C55-isoprényl pyrophosphate, empêchant ce composé de transporter les éléments du peptidoglycane à travers la membrane cellulaire bactérienne.

Activité antibactérienne

La bacitracine possède un spectre antibactérien étroit, incluant *S. aureus*, *S. epidermidis* et *S. pyogenes*. Son utilisation est donc limitée aux infections cutanées ou oculaires dues à ces bactéries à Gram positif.

Mécanismes de résistance bactérienne

La résistance bactérienne à la bacitracine, en particulier chez *S. aureus* et *S. pyogenes*, semble rare [88]. Elle serait liée à des modifications des systèmes régulateurs à deux composants de la membrane bactérienne.

Effets indésirables et interactions

La bacitracine peut induire une réaction allergique. En usage local, il n'existe pas d'interaction connue entre la bacitracine et d'autres médicaments.

Contre-indications

En usage local, la seule contre-indication concerne l'allergie à la bacitracine.

RIFAMYCINES

La rifampicine (fig. 15-18) est un polykétide de la classe des ansamycines. Cet antibiotique peut être utilisé par voie systémique ou locale, notamment sous forme de collyre ou de pommade ophtalmique (Rifamycine® 1 000 000 U/p. 100 ou Rifamycine® 1 000 000 U/100 g).

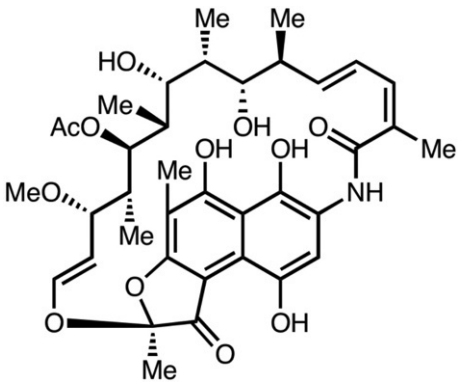


Fig. 15-18 ***Structure de la rifampicine.***

Mécanisme d'action

La rifampicine inhibe la synthèse d'ARN bactérien en se fixant au niveau de la sous-unité bêta de l'ARN polymérase ADN-dépendante. Elle empêche ainsi la transcription de l'ADN en ARN et la traduction de l'ARN en protéines.

Activité antibactérienne

La rifampicine est active sur *S. aureus* (y compris le SARM) et les autres espèces de staphylocoques, les streptocoques (notamment *S. pyogenes*), *H. influenzae*, *N. meningitidis*, certaines bactéries intracellulaires (not. *Brucella melitensis*) et les mycobactéries du groupe *M. tuberculosis*. Les entérobactéries, *Acinetobacter* sp. et *Pseudomonas* sp. sont intrinsèquement résistants à la rifampicine. Du fait de la sélection rapide de mutants résistants à cet antibiotique, la rifampicine n'est presque jamais utilisée en monothérapie pour le traitement d'infections profondes, quel que soit l'agent pathogène en cause. L'utilisation locale de fortes concentrations de cet antibiotique limite ce risque mais ne le supprime pas.

Mécanismes de résistance bactérienne

Le mécanisme principal de résistance à la rifampicine correspond à différentes mutations au niveau du gène (*rpoB*) codant pour la sous-unité bêta de l'ARN polymérase bactérienne [89]. Il en résulte une diminution de l'affinité de l'ARN polymérase pour cet antibiotique. Il existe deux autres mécanismes de résistance de faible niveau à la rifampicine (l'inactivation de cet antibiotique par glucosylation, ribosylation, ou phosphorylation ; efflux hors de la bactérie).

Effets indésirables et interactions

Par voie systémique, la rifampicine peut induire des troubles de la coagulation dépendant de la vitamine K, une toxicité cutanée parfois sévère (notamment un syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse épidermique toxique), des anomalies hématologiques (thrombopénie, leucopénie, anémie), une hépatotoxicité. La rifampicine traverse le placenta. Elle peut causer une hémorragie du post partum chez la mère et le nouveau-né si elle est administrée au cours des dernières semaines de la grossesse. La rifampicine administrée par voie systémique est un inducteur puissant du système enzymatique hépatique du cytochrome P450, y compris des isoenzymes CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5 et CYP3A7. Cet antibiotique augmente le métabolisme de nombreux médicaments et peut donc diminuer leur efficacité. On peut citer les exemples des traitements anticoagulants et des contraceptifs hormonaux.

La rifampicine en traitement ophtalmique ne présente pas d'interactions particulières.

Il est utile d'informer les patients du risque de coloration rouge en cas de contact du collyre avec les lunettes, les lentilles, le linge, les vêtements, etc.

Contre-indications

L'hypersensibilité à la rifampicine (ou une autre rifamycine) est une contre-indication à son utilisation par voie systémique ou locale. La rifampicine ne doit pas être administrée par voie systémique en association avec les antiviraux suivants : atazanavir, darunavir, fosamprénavir, praziquantel, ritonavir/saquinavir, saquinavir et tipranavir.

FOSFOMYCINE

La molécule de fosfomycine (fig. 15-19) possède un cycle époxyde ou oxirane.

Mécanisme d'action

La fosfomycine inhibe la synthèse de la paroi bactérienne en inactivant l'enzyme UDP-N-acétylglucosamine-3-énolpyruvyltransférase (MurA). Cette enzyme catalyse la ligature du phosphoénolpyruvate (PEP) au groupe 3′-hydroxyle de l'UDP-N-acétylglucosamine, ce qui permet de lier les portions glycane et peptidique du peptidoglycane. La fosfomycine est un analogue de la PEP empêchant l'action de MurA. Elle pénètre dans la bactérie via le transporteur de glycérophosphate.

Activité antibactérienne

La fosfomycine a un spectre antibactérien large. Elle est active contre les staphylocoques (notamment le SARM), les streptocoques, *E. faecalis* et certaines entérobactéries (par exemple *E. coli*, *Citrobacter* sp. et *Proteus* sp.). Elle peut conserver son activité vis-à-vis des entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu. Du fait de sa concentration dans les urines et de son activité à pH acide, la fosfomycine est principalement utilisée pour le traitement des infections urinaires basses.

Mécanismes de résistance bactérienne

La sélection d'une résistance à la fosfomycine chez les bactéries est fréquente et rapide, en particulier si cet antibiotique est administré par voie systémique en monothérapie. Un effet synergique peut être obtenu en combinant la fosfomycine avec une bêta-lactamine ou à un aminoside. Le mécanisme principal de résistance correspond à des mutations géniques inactivant le transporteur du glycérophosphate [90–92]. La résistance peut être liée également à l'inactivation enzymatique de la fosfomycine (enzymes FosA, FosB et FosX).

Effets indésirables et interactions

Par voie systémique, les effets indésirables principaux sont une intolérance gastro-intestinale, une douleur pharyngée, des céphalées, des vertiges. L'effet secondaire potentiel majeur correspond à une allergie à la fosfomycine. La fosfomycine ne présente pas d'interactions majeures avec d'autres médicaments.

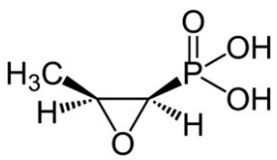


Fig. 15-19 *Structure de la fosfomycine.*

Contre-indications

La contre-indication principale est l'hypersensibilité à la fosfomycine, qu'elle soit administrée par voie systémique ou locale.

ACIDE FUSIDIQUE

L'acide fusidique (fig. 15-20) est un acide organique. Il est utilisé principalement sous forme de pommade ou de collyre (Fucithalmic®). Il peut également être administré par voie systémique.

Mécanisme d'action

L'acide fusidique est un inhibiteur de la synthèse protéique bactérienne par inhibition du facteur d'élongation G (EF-G) du ribosome.

Activité antibactérienne

L'acide fusidique est efficace principalement sur les bactéries à Gram positif, notamment les espèces des genres *Staphylococcus* (y compris le SARM), *Streptococcus* et *Corynebacterium*. Il est aussi actif sur la plupart des espèces de *Clostridium*. Il est inefficace contre les entérocoques et la plupart des bactéries à Gram négatif.

Mécanismes de résistance bactérienne

Le développement d'une résistance à l'acide fusidique est fréquent et rapide, en particulier si cet antibiotique est administré par voie systémique en monothérapie [93]. Cette sélection de résistance est également fréquente en utilisation locale. Les mécanismes de résistance à la fosfomycine incluent une diminution de la perméabilité de la paroi ou de la membrane bactériennes, et des mutations affectant le gène *fusA* codant le facteur d'élongation EF-G, ou les gènes codant les protéines associées à ce facteur (*fusB*, *fusC* et *fusD*).

Effets indésirables et interactions

L'acide fusidique administré par voie systémique peut induire une hépatotoxicité.

Par voie systémique, de nombreux antiviraux inhibiteurs de protéases peuvent augmenter la toxicité de l'acide fusidique (par exemple amprénavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, etc.).

Il n'existe pas d'interaction en traitement local.

Contre-indications

En traitement local ou systémique, la seule contre-indication est l'hypersensibilité à l'acide fusidique.

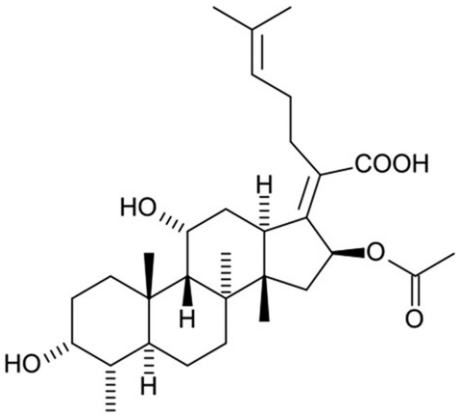


Fig. 15-20 *Structure de l'acide fusidique.*

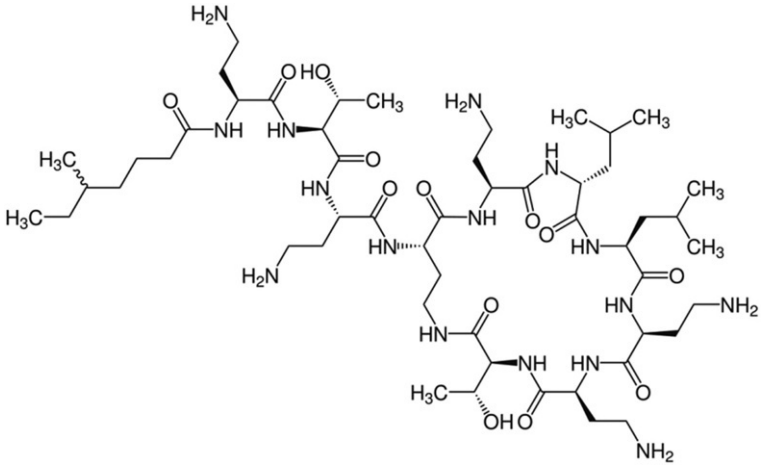


Fig. 15-21 ***Structure de la colistine.***

COLISTINE

La colistine (fig. 15-21) est un peptide polycationique possèdant à la fois des parties hydrophiles et lipophiles. Elle peut être utilisée par voie systémique ou locale, notamment sous forme de collyre (préparation hospitalière).

Mécanisme d'action

La colistine agit au niveau de la membrane des bactéries à Gram négatif. Elle déplace les cations Ca^{2+} et Mg^{2+} qui stabilisent la membrane externe du fait de leurs interactions avec des groupements phosphates anioniques du lipide A du lipopolysaccharide bactérien. Elle interagit alors avec la membrane interne de la bactérie, en augmentant sa perméabilité, ce qui induit la fuite du contenu intracellulaire de la bactérie. La colistine a une activité bactéricide.

Activité antibactérienne

Le spectre antibactérien de la colistine est restreint aux bactéries aérobies à Gram négatif. Elle est active sur certaines entérobactéries (par exemple *E. coli*, *Klebsiella* sp., *Citrobacter* sp.), *P. aeruginosa* et *Acinetobacter* sp. Il existe une résistance naturelle chez certaines entérobactéries (notamment les genres *Serratia*, *Proteus*, *Providencia* et *Morganella*), *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Burkholderia pseudomallei*, *Moraxella catarrhalis*, et les bactéries anaérobies.

Mécanismes de résistance bactérienne

La résistance à la colistine est liée principalement à des modifications du lipide A du lipopolysaccharide bactérien, cible principale de cet antibiotique [94]. Les altérations majeures du lipide A sont l'ajout de phosphoéthanolamine et de 4-amino-4-deoxy-L-arabinose à cette molécule. L'acquisition de plasmides portant des gènes de type *mcr* (*mobile colistin resistance*) qui codent pour la phosphoéthanolamine est plus inquiétante car transmissible entre espèces bactériennes.

Effets indésirables et interactions

Par voie systémique, l'effet secondaire principal de la colistine est sa néphrotoxicité élevée. Il existe également des réactions allergiques à cet antibiotique, administré par voie systémique ou locale. L'association de la colistine avec d'autres médicaments néphrotoxiques doit être évitée (par exemple les aminosides, les glycopeptides et l'amphotéricine B). Par voie générale, la colistine peut diminuer l'excrétion de nombreux médicaments.

Il n'y a pas d'interaction signalée pour une utilisation locale.

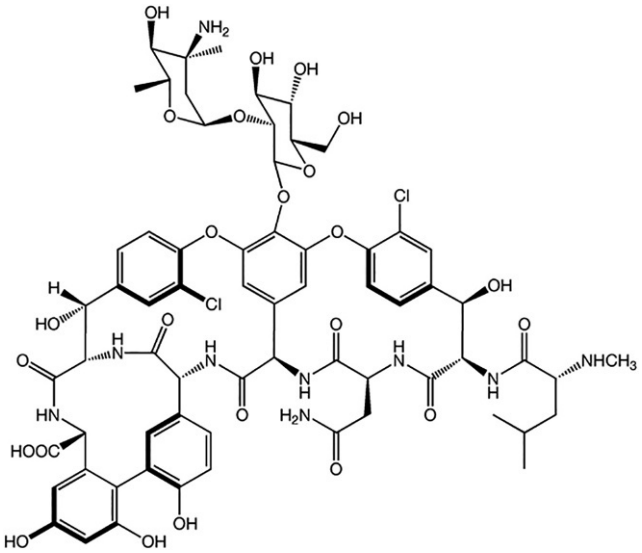


Fig. 15-22 ***Structure de la vancomycine.***

Contre-indications

La contre-indication principale est l'allergie à la colistine. Par voie systémique, la colistine ne doit pas être administrée à des patients souffrant d'insuffisance rénale sévère.

VANCOMYCINE

La vancomycine (fig. 15-22) est un antibiotique de la famille des glycopeptides, comme la teicoplanine. Elle peut être administrée par voie parentérale ou locale, sous forme de collyre (préparation hospitalière).

Mécanisme d'action

La vancomycine inhibe la synthèse de la paroi cellulaire chez les bactéries à Gram positif. Elle forme des interactions de type liaisons hydrogène entre les fragments terminaux D-alanyl-D-alanine des pentapeptides accrochés aux groupements d'acide N-acétyl-muramique du peptidoglycane. Elle empêche ainsi la réticulation du peptidoglycane nécessaire à la solidité de la paroi bactérienne. Son action est bactéricide.

Activité antibactérienne

La vancomycine possède un spectre antibactérien limité aux bactéries à Gram positif. Elle est notamment active sur les

bactéries des genres *Staphylococcus* (en particulier, c'est le médicament de recours pour les SARM), *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*, *Bacillus*, *Clostridium* (y compris *C. difficile*) et *C. acnes*.

Mécanismes de résistance bactérienne

L'acquisition d'une résistance de haut niveau à la vancomycine (et à la teicoplanine) existe essentiellement chez les entérocoques, en particulier *E. faecium*. Elle est liée à l'acquisition de gènes (notamment *vanA*) qui permettent à la bactérie de remplacer le groupement D-alanyl-D-alanine par un groupement D-alanyl-D-lactate, dont l'affinité pour la vancomycine est très diminuée [80, 95, 96]. L'acquisition de gènes similaires (*vanA*) chez *S. aureus* a été signalée, mais demeure exceptionnelle. Une résistance acquise plus fréquente, de niveau intermédiaire, existe chez les staphylocoques (notamment *S. aureus*) du fait de modifications complexes de la paroi bactérienne gênant l'accès de la vancomycine à sa cible. Ces souches sont dites VISA ou GISA pour *S. aureus* (*vancomycin-intermediate* ou *glycopeptide-intermediate S. aureus*) [95, 96].

Effets indésirables et interactions

L'effet indésirable majeur de la vancomycine (et de la teicoplanine) administrée par voie parentérale est sa néphrotoxicité. Elle peut également induire une ototoxicité (perte d'acuité auditive), une hypokaliémie, des troubles digestifs. Elle doit être administrée diluée et lentement (au moins 60 minutes, débit maximal de 10 mg/min pour des doses > 500 mg) en raison du risque élevé de douleur et de thrombophlébite, et pour éviter le *red man syndrome* (bouffées vasomotrices et/ou éruption érythémateuse du visage, du cou et de la partie supérieure du torse). L'administration parentérale concomitante de vancomycine et d'un autre médicament néphrotoxique ou ototoxique doit être évitée.

Il n'existe pas d'interaction notable pour la vancomycine utilisée sous forme de collyre. Lors d'injection intravitréenne (voir plus loin), la vancomycine ne doit pas être mélangée dans la même seringue avec la ceftazidime du fait des risques de précipitation des deux antibiotiques [97].

Contre-indication

La contre-indication majeure est l'hypersensibilité à la vancomycine locale ou générale.

■ INFECTIONS DE SURFACE ET COLLYRES ANTIBIOTIQUES

MÉDICAMENTS DE CHOIX

Le choix des médicaments dépend de l'agent bactérien incriminé, de la nature du tissu infecté (conjonctivite, kératite), de la gravité du tableau clinique, du patient (âge, allergie) et de la suspicion de l'agent infectieux causal. Le lavage oculaire à l'aide de sérum physiologique doit être associé plusieurs fois par jour.

Le tableau 15-9 résume la sensibilité aux antibiotiques des principales bactéries à l'origine d'infections de la surface oculaire. L'identification de l'agent infectieux, notamment dans les kératites graves, et la prévalence préférentielle de certaines bactéries dans certaines permettent ainsi de cibler l'antibiotique.

ANTIBIOTHÉRAPIE LOCALE

Les collyres hospitaliers présentent deux avantages majeurs : l'augmentation importante de la concentration d'antibiotique délivré aboutit à une augmentation significative de la concentration intracornéenne ; le choix des antibiotiques pouvant être préparés est plus large que la pharmacopée disponible commercialement. Les collyres antibiotiques hospitaliers sont indiqués dans les cas de kératites graves (grand diamètre, infiltration stromale, inflammation de chambre antérieure, sujet âgé).

Ces collyres ne sont disponibles que dans le cadre de préparations magistrales ou hospitalières, selon des contraintes réglementaires (accord de l'agence régionale de santé [ARS], dépôt des formules auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [ANSM]) et pharmacotechniques strictes permettant d'assurer la stérilité des préparations. Plusieurs études pharmacologiques ont rapporté les possibilités de conditionnement, la stabilité et le stockage des collyres hospitaliers [98–100]. Il existe également la possibilité de congeler les collyres hospitaliers (pendant une période de 3 mois), facilitant ainsi la préparation (possibilité de fabriquer des collyres en plus grande quantité, contrôles de qualité facilités), le stockage des solutions et la délivrance en urgence des collyres hospitaliers [101]. Afin de simplifier le traitement, il a aussi été proposé de préparer des solutions fixes associant deux collyres hospitaliers, comme vancomycine (50 mg/ml) + amikacine (20 ou 30 mg/ml) [102].

Le tableau 15-9 liste les principaux collyres hospitaliers proposés par les pharmacies hospitalières, avec leur durée de préemption. L'utilisation des collyres renforcés est rendue difficile du fait de la préparation hospitalière du collyre et de sa péremption souvent rapide. Le collyre antibiotique hospitalier est conservé à 4 °C pendant plusieurs jours. Il est nécessaire d'éviter la contamination bactérienne du flacon. L'utilisation des collyres dans un contexte d'urgence rend indispensable la réalisation de stocks.

Les associations d'antibiotiques hospitaliers (bi- ou trithérapie synergique), comme ticarcilline + gentamicine + vancomycine ou céphazoline + amikacine, sont utilisées afin de couvrir le large spectre bactérien des kératites. L'association d'un antibiotique hospitalier (comme la céphazoline) peut se faire avec un collyre hospitalier, notamment une fluoroquinolone.

L'administration de collyres est habituellement réalisée sous la forme d'une bithérapie ou d'une trithérapie, synergique, à large spectre, avec des instillations répétées : dose de charge toutes les 30 minutes les premières heures d'hospitalisation, puis toutes les heures les 24 premières heures. Il faut respecter un délai de 5 minutes entre chaque instillation de collyre. Les collyres sont ensuite prescrits à la posologie d'une goutte par heure pendant 48 heures.

Les effets indésirables oculaires sont principalement liés à la toxicité sur la surface oculaire : le retard de cicatrisation (aminosides, kanamycine, vancomycine) [103–105], la toxicité épithéliale cornéenne (aminosides) [104, 105], la nécrose conjonctivale (aminosides) [106], la réaction allergique, et de rares cas de sténose canaliculaire [107]. L'association des collyres tobramycine + cefazoline induit principalement des sensations de brûlures (13,4 % des cas) [108, 109] et un prurit oculaire (2,4 %) [108]. Les collyres les mieux tolérés sont ceux à base de ceftazidime [110] et de céfazoline [105].

PRESCRIPTION – INDICATIONS

En ce qui concerne les *conjonctivites* nécessitant une antibiothérapie (sécrétions purulentes importantes, œdème palpébral, baisse de vision, photophobie, immunodépression, diabète, antécédent de chirurgie filtrante), une antibiothérapie locale sera discutée : rifamycine ou azithromycine collyre.

- Chez le nouveau-né, la conjonctivite papillaire et mucopurulente dans un contexte d'infection à *Chlamydia trachomatis* chez

Tableau 15-9 – Principaux antibiotiques locaux non associés disponibles en France et utilisés pour le traitement des kératites bactériennes.

Antibiotique	Famille	Spectre habituel	Collyre hospitalier (concentration/solvant/durée de conservation)			Collyre/pommade disponible en officine	Principaux inconvénients/effets indésirables
Céfazoline	Céphalosporine de 1re génération	Staphylocoques MétiS Streptocoques Certaines BGN (*E. coli, Haemophilus*)	50 mg/ml	NaCl 0,9 %	3 jours	–	– Allergie – Instabilité en solution – Mauvaise pénétration cornéenne
Ceftazidime	Céphalosporine de 3e génération	Staphylocoques MétiS La plupart des BGN	12,5-20 ou 50 mg/ml	NaCl 0,9 %	10 jours à +2 °C-+8 °C	–	
Céfotaxime	Céphalosporine de 3e génération		50 mg/ml	BSS®	7 jours	–	
Ticarcilline	Carboxypénicilline	Streptocoques BGN (sauf klebsielles) Certaines bactéries anaérobies	6,6 mg/ml	NaCl 0,9 %	30 jours	–	– Allergie – Instabilité en solution – Mauvaise pénétration cornéenne – Toxicité locale
Pipéracilline	Uréidopénicilline	Streptocoques BGN	20 mg/ml	NaCl 0,9 %	7 jours +2 °C-+8 °C	–	
Imipénem	Carbapénème	Streptocoques Staphylocoques MétiS BGN	2 ou 5 mg/ml	NaCl 0,9 %	3 jours	–	
Vancomycine	Glycopeptide	Cocci Gram + Certains BGP	25 ou 50 mg/ml	Eau PPI	30 jours	–	– Toxicité locale
Gentamicine	Aminoside	BGN BGP (inactifs sur streptocoques et anaérobies)	15 mg/ml	NaCl 0,9 %	30 jours	Gentalline® collyre 0,3 % et pommade ophtalmique 0,3 %	– Toxicité locale (pseudomembranes, kératite ponctuée superficielle, retard de cicatrisation, hyperhémie conjonctivale) – Allergie – Mauvaise pénétration cornéenne
Néomycine			–	–	–	Néomycine Diamant® collyre 3500 UI/ml	
Tobramycine			20 mg/ml	NaCl 0,9 %	3 jours	Tobrex® collyre 0,3 % et pommade ophtalmique 0,3 % Tobrabact®	
Amikacine			25-50 mg/ml	NaCl 0,9 %	7 jours 2 mois +2 °C-+8 °C	–	
Bacitracine	Polypeptide	CGP Certains BGN	5000 UI/ml	NaCl 0,9 %	7 jours	–	– Allergie – Mauvaise pénétration cornéenne
Colimycine		BGN (sauf *Serratia, Proteus, Bacteroides*)	125000 UI/ml	NaCl 0,9 %	3 jours (flacon opaque)	–	
Azithromycine	Macrolide	CGN ou CGP Certains BGN Certaines mycobactéries Chlamydia	–	–	–	Azyter® collyre 15 mg/g	– Bactériostatique à faible concentration, bactéricide à forte concentration – Pénétration cornéenne modérée, intracellulaire bonne

Tableau 15-9 – Suite.

Antibiotique	Famille	Spectre habituel	Collyre hospitalier (concentration/solvant/durée de conservation)			Collyre/pommade disponible en officine	Principaux inconvénients/effets indésirables
Rifamycine	Rifamycine	BGP		–	–	Rifamycine Chibret® collyre 1000000 UI/100 ml et pommade ophtalmique 1000000 UI/100 g	Sélection rapide de mutants résistants en monothérapie
Norfloxacine	Fluoroquinolone de 2e génération	Staphylocoques MétiS Staphylocoques MétiR inconstamment sensibles, Streptocoques modéremment sensibles, BGN	–	–	–	Chibroxine® collyre 0,3 %	– Pénétration cornéenne variable – Dépôts cornéens – Résistances
Ofloxacine			–	–	–	Exocine® collyre 0,3 % Quinofree® 1,5 mg/0,5 ml	
Ciprofloxacine			–	–	–	Ciloxan® collyre 0,3 % et pommade ophtalmique 0,3 %	
Linézolide	Oxazolidinedione	Spectre large GP	2 mg/ml				

Les collyres hospitaliers sont, généralement, à conserver au réfrigérateur entre + 2 °C et +8 °C. Les spectres sont donnés à titre indicatif, et sont à vérifier par un antibiogramme.

BGN : bactéries à Gram négatif; BGP : bacilles à Gram positif; CGN : cocci à Gram négatif; CGP : cocci à Gram positif; MétiS : sensibles à la méticilline; MétiR : résistants à la méticilline.

D'après T. Bourcier, N. Bouheraoua, G. Gomart, J. Gueudry, A. Dory, P. Riegel, et al. Kératites bactériennes. EMC - Ophtalmologie (Elsevier Masson), 2020; 37-1 : 1-11. [Article 21-200-D-22].

la mère nécessite un traitement général (azithromycine) et local (rifamycine, azithromycine), du fait de la fréquence associée de l'infection du nasopharynx (50 %) et pulmonaire (20 %).

• Chez l'enfant, une atteinte systémique à *Haemophilus* ou pneumocoque nécessite une antibiothérapie systémique associant amoxicilline + acide clavulanique pendant 10 jours. Un traitement systémique est également systématique en cas d'atteinte par le méningocoque ou le gonocoque ; à suspecter en cas de conjonctivite suraiguë.

Concernant les *kératites bactériennes*, le tableau 15-10 résume les associations d'antibiotiques actuellement disponibles en pharmacie de ville ou en pharmacie hospitalière adaptées aux situations cliniques. Le traitement antibiotique par voie topique est débuté dès les prélèvements effectués. Il est adapté à la gravité des lésions, à l'orientation clinique initiale (facteurs de risque associés, sémiologie des lésions oculaires cornéennes et extracornéennes) et aux résultats de l'examen microbiologique direct (puis après culture).

• L'association aminoside + ceftazidime est particulièrement adaptée pour le traitement des kératites à *P. aeruginosa*.

• L'association gentamicine + vancomycine est adaptée pour le traitement des kératites à *S. pneumoniae* résistantes aux pénicillines. L'irrigation de l'interface par des antibiotiques au moment de la réalisation des prélèvements microbiologiques est nécessaire en cas d'infection post-LASIK ou post-SMILE.

• Les kératites à mycobactéries atypiques requièrent une trithérapie antibiotique prolongée associant, selon les données de l'antibiogramme, un collyre d'aminoside, de macrolide, de fluoroquinolone, et éventuellement un traitement par voie orale (azithromycine ou doxycycline).

• Les kératites à *Nocardia* sont sensibles à l'amikacine et à l'association triméthoprime-sulfamétoxazole.

• Les kératites à *Moraxella* peuvent être traitées par fluoroquinolones et aminosides ; toutefois, un traitement prolongé est souvent nécessaire.

Tableau 15-10 – Traitement des kératites bactériennes : exemples de protocoles antibiotiques*.

Type de kératite	Protocoles antibiotiques
Kératites bactériennes menaçant la vision (critères de gravité locaux 1-2-3 présents) : associations de collyres hospitaliers (pharmacies hospitalières) dans le cadre d'une hospitalisation	– Ticarcilline (6,6 mg/ml) + gentamycine (15 mg/ml) + vancomycine (50 mg/ml) – Ceftazidime (20 mg/ml) + vancomycine (50 mg/ml) – Céfazoline (50 mg/ml) + tobramycine (20 mg/ml) – Céfazoline (50 mg/ml) + quinolone
Kératites bactériennes ne menaçant pas immédiatement la vision (critères 1-2-3 absents) : associations de collyres disponibles en officine. Suivi ambulatoire rapproché	– Quinolone ± aminoside – Quinolone ± rifamycine

* Quel que soit l'antibiotique prescrit, hospitalier ou non, une « dose de charge » (instillations répétées toutes les 5 à 10 minutes la première heure de traitement) permet d'obtenir rapidement des concentrations cornéennes satisfaisantes. Le respect d'un intervalle de 5 minutes entre chaque instillation de collyre est nécessaire. Les collyres sont ensuite prescrits à la posologie d'une goutte par heure pendant 48 heures. L'utilisation de pommades antibiotiques est à éviter à la phase aiguë de l'infection pour ne pas diminuer la pénétration des collyres. Néanmoins, cette forme galénique a pour avantage d'augmenter le temps de contact cornéen et est particulièrement utile chez l'enfant ou en application nocturne, une fois l'infection contrôlée.

D'après T. Bourcier, N. Bouheraoua, G. Gomart, J. Gueudry, A. Dory, P. Riegel, et al. Kératites bactériennes. EMC - Ophtalmologie (Elsevier Masson), 2020; 37-1 : 1-11. [Article 21-200-D-22].

Les pommades antibiotiques peuvent être utiles la nuit ou en cas de mauvaise compliance thérapeutique dans les cas peu sévères ; cependant, les pommades manquent de solubilité et les antibiotiques ne pénètrent pas aussi bien dans la cornée que les collyres. Des injections sous-conjonctivales d'antibiotiques peuvent être utiles en cas d'atteinte avancée (sclérite, risque de perforation) ou de mauvaise observance du traitement. Les antibiotiques systémiques sont utiles par voie orale ou intraveineuse en cas d'extension sclérale, intraoculaire ou intra-orbitaire de l'infection, ou en cas d'infection à gonocoque. Des tétracyclines par voie orale peuvent être prescrites en cas de fonte stromale (effet anticollagénase).

Les collyres antibiotiques sont principalement indiqués en cas de kératite infectieuse. Le choix du collyre disponible en officine ou de l'association de collyres hospitaliers dépend principalement de la présentation clinique et des circonstances de survenue (terrain, antécédents généraux et oculaires).

Le traitement antibiotique doit être associé à une surveillance ophtalmologique adaptée afin d'adapter efficacement le traitement antibiotique (durée, efficacité clinique et microbiologique, effets indésirables) et associé (corticothérapie, membrane amniotique, traitement chirurgical).

ENDOPHTALMIES ET ANTIBIOTIQUES INTRAVITRÉENS

L'injection intravitréenne (IVT) est la voie privilégiée d'administration des antibiotiques dans le traitement de l'endophtalmie bactérienne. C'est la seule voie d'administration qui permet d'obtenir des concentrations vitréennes élevées et de façon quasi immédiate. L'endophtalmie bactérienne est une urgence thérapeutique justifiée par le temps de doublement de la population bactérienne qui peut atteindre 20 minutes.

MÉDICAMENTS DE CHOIX

Le choix du traitement antibiotique doit répondre à deux critères, celui d'être probabiliste en attendant le résultat des prélèvements bactériologiques et celui d'être bien toléré. C'est ainsi qu'une double antibiothérapie synergique à large spectre est préconisée.

Un glycopeptide comme la vancomycine assure une couverture quasi parfaite contre les bactéries à Gram positif (concentration vitréenne 50 à 200 fois plus élevées que la concentration minimale inhibitrice [CMI] des bactéries) [97]. Son activité temps-dépendante nécessite des injections répétées pour maintenir une activité bactéricide. L'association avec une céphalosporine de 3e génération assure une bonne couverture des bactéries à Gram négatif qui sont protégées de l'action des glycopeptides par la présence d'une membrane externe.

Le deuxième médicament à associer à la vancomycine est la céftazidime active sur les entérobactéries, *Haemophilus* et *Pseudomonas*. Le SARM et les entérocoques sont quant à eux résistants à la ceftazidime.

Les aminosides sont des antibiotiques avec une action concentration-dépendante et sont actifs contre les bactéries à Gram négatif. Cependant, la fenêtre thérapeutique proche des concentrations potentiellement toxiques des aminosides fait préférer l'usage de la ceftazidime en première intention.

PHARMACOCINÉTIQUE INTRAVITRÉENNE

La pharmacocinétique est l'étude du devenir du médicament dans l'organisme et donc intimement liée à la pharmacodynamie qui étudie la variation de l'effet bactéricide en fonction du

temps et en fonction de la concentration de l'antibiotique. Les concentrations intravitréennes obtenues par cette voie sont équivalentes à plusieurs dizaines de fois la CMI mesurée in vitro. La voie d'élimination est soit antérieure à travers l'angle iridocornéen, soit postérieure à travers la rétine et va dépendre de la présence ou non de transporteurs actifs. Par exemple, pour la céphazoline, l'inflammation endommage le système de transport au niveau de la rétine, ce qui augmente sa demi-vie intravitréenne. Plusieurs autres facteurs anatomiques vont influer sur la pharmacocinétique, comme la longueur axiale (tableau 15-11). Une adaptation des doses chez le patient myope fort semble donc justifiée.

L'élimination de l'antibiotique dépend également de facteurs comme le niveau d'inflammation, l'état phaque ou non, vitrectomisé ou non. Un œil vitrectomisé aura tendance à éliminer plus rapidement l'antibiotique. L'état du vitré (densité, décollement de la hyaloïde postérieure) est également susceptible de réduire la diffusion des antibiotiques [111].

EFFETS INDÉSIRABLES

La vancomycine et la ceftazidime sont bien tolérées aux doses recommandées :

- ceftazidime : une dose supérieure à 10 mg induit une diminution de l'onde b de l'ERG avec une toxicité sur les photorécepteurs observée chez le primate [112] ;
- vancomycine : une dose supérieure à 2 mg induit une diminution du signal à l'ERG alors qu'une dose supérieure à 10 mg induit l'extinction de l'ERG. Des vasculites rétiniennes occlusives (*hemorrhagic occlusive retinal vasculitis* [HORV]) ont été essentiellement décrites lors de l'injection intracamérulaire de vancomycine [113] et seraient liées à une réaction d'hypersensibilité retardée.

Pour les aminosides, en particulier pour la gentamicine, même pour la dose recommandée, il existe un risque d'ischémie maculaire avec baisse visuelle sévère et hémorragies maculaires. À l'angiographie, des territoires de non-perfusion avec diffusion tardive et imprégnation de la paroi artériolaire sont notés, de même qu'une absence de retour veineux.

PRESCRIPTION – INDICATIONS

Les injections IVT doivent être réalisées sans délai après le diagnostic clinique d'endophtalmie et sans attendre les résultats d'éventuels prélèvements bactériens. Dans le cadre des endophtalmies bactériennes postopératoires, les deux antibiotiques de choix en première intention sont la vancomycine et la ceftazidime, dont la préparation extemporanée est détaillée dans le tableau 15-12 [114]. Si la vancomycine et l'amikacine sont utilisées, les deux antibiotiques peuvent être injectés dans la même seringue. En l'absence de prélèvement intravitréen, les dilutions (dans NaCl 0,9 %) doivent être ajustées pour un volume final de 0,1 ml au lieu de 0,2 ml.

Dans le cadre d'une *endophtalmie exogène*, si une vitrectomie postérieure n'est pas indiquée, une deuxième injection IVT est fortement recommandée 48 à 72 heures après la première injection IVT, car 13 à 50 % des cultures réalisées après une injection

Tableau 15-12 – Doses recommandées pour les injections intravitréennes d'antibiotiques.

Antibiotique	Dose recommandée en mg (dans 0,1 ml)
Amikacine	0,4
Ampicilline	0,5
Carbénicilline	2
Céfazoline	2
Ceftazidime	2,25
Céfuroxime	2
Chloramphénicol	2
Clindamycine	1
Érythromycine	0,5
Gentamicine	0,2
Méticilline	2
Oxacilline	0,5
Vancomycine	1
Ciprofloxacine	0,2*
Linézolide	30*
Lévofloxacine	0,62*
Gatifloxacine	0,2*
Imipénem	0,025*
Moxifloxacine	0,05 à 0,15*

* Données expérimentales et/ou cliniques limitées, d'après [152–154].

Tableau 15-11 – Effets de la longueur axiale sur le volume vitréen, influençant la pharmacocinétique des antibiotiques injectés dans le vitré.

Fréquence générale [----------95 %----------]/population [--------- 90 % ---------]										
Longueur axiale (mm)	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
Volume oculaire (ml)	2,1	3	4,2	5,6	7,2	9,2	11,4	14,1	17,2	20,6
Volume vitréen (ml)	1,7	2,4	3,4	4,5	5,8	7,4	9,1	11,3	13,8	16,5
Réfraction			+10,8	+5,4	0	–5,4	–10,8	–16,2	–20	

IVT sont positives, témoignant de la non-stérilité du site d'infection [115, 116]. De plus, la concentration thérapeutique de vancomycine n'est pas maintenue au-delà de 72 heures [117].

Dans le cadre d'une *endophtalmie endogène*, la majorité des bactéries identifiées sont sensibles à la vancomycine, la ceftazidime ou l'amikacine [118, 119]. Initialement, en l'absence d'éléments généraux orientant vers une infection bactérienne ou fongique, il apparaît raisonnable lors de la première injection IVT d'associer vancomycine, ceftazidime et amphotéricine B afin de couvrir le spectre bactérien et fongique. L'évaluation de la vitrectomie est fondée sur des études non randomisées [120–124].

Le traitement intravitréen des *endophtalmies postopératoires* est bien codifié, associant l'injection IVT de vancomycine et de ceftazidime en première intention. L'amikacine est privilégiée en association avec la ceftazidime si une bactérie à Gram négatif est identifiée ou est prescrite au lieu de la ceftazidime si la bactérie est résistante à la ceftazidime. En cas d'endophtalmie traumatique ou endogène, la couverture antifongique doit être assurée en réalisant une injection IVT additionnelle d'amphotéricine B ou de voriconazole.

Dans le contexte de l'endophtalmie postopératoire, l'indication de la vitrectomie postérieure est liée à la gravité de l'infection lors de l'admission du patient (précocité de l'atteinte en postopératoire, atteinte sévère d'emblée des segments antérieur et postérieur, infection post-chirurgie filtrante), à l'absence de réponse à la première injection IVT et/ou à l'identification d'une bactérie virulente (*Pseudomonas*, *Streptococcus*, notamment *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. lugdunensis*) [125] et à la survenue de complications (décollement de rétine, luxation cristallinienne dans la cavité vitréenne).

Dans le contexte de l'endophtalmie endogène bactérienne, l'évaluation de la vitrectomie est fondée sur des études non randomisées. Le rôle bénéfique de la vitrectomie postérieure a été rapporté en cas d'endophtalmie endogène bactérienne ou fongique, avec une probabilité trois fois plus importante d'obtenir une acuité visuelle utile et trois fois moins importante de nécessiter une éviscération/énucléation. De même, certaines études retrouvent une vision utile chez 80 % des patients vitrectomisés ainsi qu'un risque d'éviscération ou d'énucléation divisé par six. Les principales indications de vitrectomie sont : l'atteinte vitréenne, sous-rétinienne et/ou choriorétinienne importante, l'atteinte bactérienne, la non-réponse au traitement médical et/ou l'atteinte maculaire. Peu d'études permettent actuellement de préciser le bon moment et les meilleurs candidats à cette vitrectomie. Néanmoins, la vitrectomie semble particulièrement utile chez les patients présentant une infection à germes bactériens virulents et dont l'acuité visuelle est, lors de la prise en charge initiale, inférieure à compte les doigts.

Les protocoles de dilution des antibiotiques pour IVT après et sans ponction à visée bactériologique et hypotonisante sont indiqués dans les encadrés 15-1 et 15-2.

PLACE DES ANTIBIOTIQUES SYSTÉMIQUES

MÉDICAMENTS DE CHOIX

L'étude américaine publiée en 1995 (*Endophtalmitis Vitrectomy Study* [EVS]) [126] n'a pas montré de bénéfice à l'adjonction systémique d'amikacine et ceftazidime dans la prise en charge de l'endophtalmie bactérienne aiguë postopératoire. Cependant, ces antibiotiques ne présentaient pas une bonne pénétration oculaire.

Encadré 15-1

Protocoles de dilution des antibiotiques pour injection intravitréenne après ponction à visée bactériologique et hypotonisante

Volume final de dilution : 0,1 ml pour chaque antibiotique

Vancomycine
- Concentration à obtenir : 1 mg/0,1 ml
- Dilution : diluer 1 flacon de 500 mg de poudre Vancomycine® dans 50 ml de sérum physiologique (NaCl 0,9 %).
- Concentration dans le mélange final : 10 mg/ml
- Volume à injecter : 0,1 ml du mélange final obtenu dans le vitré
- Quantité injectée : 1 mg

Ceftazidime
- Concentration à obtenir : 2 mg/0,1 ml
- Dilution : diluer 1 flacon de 1 g (1000 mg) de poudre Fortum® dans 50 ml de sérum physiologique (NaCl 0,9 %).
- Concentration dans le mélange final : 20 mg/ml
- Volume à injecter : 0,1 ml du mélange final obtenu dans le vitré
- Quantité injectée : 2 mg

Amikacine
- Concentration à obtenir : 0,4 mg/0,1 ml
- Dilution : diluer 1 flacon de 250 mg de poudre Amiklin® dans 50 ml de sérum physiologique (NaCl 0,9 %).
- Concentration dans le mélange final : 5 mg/ml
- Volume à injecter : 0,08 ml du mélange final obtenu dans le vitré
- Quantité injectée : 0,4 mg

Encadré 15-2

Protocoles de dilution des antibiotiques pour injection intravitréenne sans ponction à visée bactériologique et hypotonisante

Volume final de dilution : 0,05 ml pour chaque antibiotique

Vancomycine
- Concentration à obtenir : 2 mg/0,1 ml
- Dilution : diluer 1 flacon de 1 g (1000 mg) de poudre Vancomycine® dans 50 ml de sérum physiologique
- Concentration dans le mélange final : 20 mg/ml
- Volume à injecter : 0,05 ml du mélange final obtenu dans le vitré
- Quantité injectée : 1 mg

Ceftazidime
- Concentration à obtenir : 4 mg/0,1 ml
- Dilution : diluer 1 flacon de 2 g (2000 mg) de poudre Fortum® dans 50 ml de sérum physiologique (NaCl 0,9 %).
- Concentration dans le mélange final : 40 mg/ml

- Volume à injecter : 0,05 ml du mélange final obtenu dans le vitré
- Quantité injectée : 2 mg

Amikacine

- Concentration à obtenir : 0,8-10 mg/0,1 ml
- Dilution : diluer 1 flacon de 500 mg de poudre Amiklin® dans 50 ml de sérum physiologique (NaCl 0,9 %)
- Concentration dans le mélange final : 10 mg/ml
- Volume à injecter : 0,04 ml du mélange final obtenu dans le vitré
- Quantité injectée : 0,4 mg

Des données expérimentales suggèrent l'intérêt de l'adjonction systémique d'antibiotiques comme les fluoroquinolones, l'imipénème et la fosfomycine [92, 127]. La moxifloxacine [128] et la gatifloxacine [129] et, dans une moindre mesure, la ciprofloxacine [130] et la lévofloxacine [131] présentent une bonne biodisponibilité oculaire après prise orale, permettant d'atteindre des concentrations intravitréennes au-delà de la CMI, notamment pour les staphylocoques coagulase négative.

Des données microbiologiques sur la résistance des staphylocoques coagulase négative [132] sont en faveur de l'utilisation de l'imipénème au lieu de la pipéracilline (80 % de résistance et moindre pénétration intraoculaire).

PHARMACOCINÉTIQUE (HUMEUR AQUEUSE, VITRÉ, RÉTINE)

Voies orale et parentérale

La présence d'une barrière hémato-oculaire, constituée principalement de la barrière hémato-aqueuse et de la barrière hématorétinienne (BHR), limite la pénétration oculaire des antibiotiques. Les molécules les plus lipophiles, et de petite taille, sont celles qui pénètrent le mieux à partir de la circulation générale. Les composants anioniques (dont font partie les bêta-lactamines) sont activement transportés en dehors de l'œil à travers la BHR. C'est aussi le cas pour la ciprofloxacine, comme l'ont montré les études du probénicide, qui retarde ces transports, augmentant ainsi la demi-vie intravitréenne de ces médicaments. Au contraire, les composés cationiques comme les aminosides, la vancomycine, la rifampicine et l'érythromycine ne sont pas activement transportés à travers la BHR, mais doivent diffuser dans la chambre antérieure avant d'être éliminés.

La présence d'une inflammation modifie fortement la pénétration oculaire de ces médicaments rendant difficiles les modélisations.

Le tableau 15-13 synthétise les données de la littérature concernant les pics de concentration oculaires après administration d'une dose usuelle systémique d'antibiotiques.

Tableau 15-13 – Pics de concentration intraoculaires après administration d'une dose usuelle systémique d'antibiotiques classés par ordre décroissant (revue de la littérature).

Médicament per os/IV	[HA]mg/l	[Vitré] mg/l
Fosfomycine	11,4	4-8
Imipénem	2,9	2,5
Moxifloxacine	2,3	0,5-1,2
Lévofloxacine	1,1 1,8	1,6
Ofloxacine	1,5	1,8
Ciprofloxacine	0,6	0,64
Acide clavulanique	0,5	0
Doxycycline	0,4	0,3
Vancomycine	0-1	0-1

Modifié d'après [111].

EFFETS INDÉSIRABLES

Imipénème/cilastatine

Rarement, on retrouve : troubles digestifs, hypoacousie, dysgueusie, colite pseudomembraneuse. Des candidoses systémiques sont possibles, de même que des manifestations cutanées ou allergiques. Des convulsions, des troubles psychiques, dont des hallucinations, des états confusionnels ont été signalés surtout en cas de surdosage et chez la personne âgée. Au niveau biologique, on observe rarement une augmentation de la créatinémie, des transaminases ou des troubles hématologiques. Les données en cas de grossesse et d'allaitement sont rassurantes.

Lévofloxacine

En plus de l'hypersensibilité, une asthénie, des troubles digestifs, des myalgies matinales sont possibles. Des tendinites peuvent survenir dès les 48 premières heures de traitement et concernent souvent le tendon d'Achille, avec risque de rupture tendineuse et de bilatéralisation. Le risque est majoré chez la personne de plus de 65 ans et en cas de corticothérapie associée. En cas de tendinite, l'arrêt immédiat du traitement s'impose avec mise au repos et avis spécialisé. En cas de surdosage, il existe un risque de convulsions et d'allongement de l'intervalle QT. Des effets biologiques hématologiques, hépatiques et rénaux sont rarement rapportés. Les quinolones sont contre-indiquées chez l'enfant et l'adolescent jusqu'à la fin de la période de croissance (toxicité articulaire). Les données pendant la grossesse sont rassurantes, mais la lévofloxacine est à éviter en cas d'allaitement. Une protection contre les UV jusqu'à 48 heures après l'arrêt du traitement est nécessaire du fait du risque de photosensibilisation.

Les interactions médicamenteuses des fluoroquinolones sont nombreuses. Il faut veiller à ne pas les associer aux laitages et aux antiacides à base d'hydroxyde de magnésium ou d'aluminium, pour éviter la formation de chélate et, donc, le risque d'échec thérapeutique. Les fluoroquinolones majorent la toxicité de la théophylline, des benzodiazépines, des antisécrétoires anti-H_2, entre autres. Il faut également éviter de les associer aux AINS, en particulier chez les personnes âgées, car il existe un risque de neurotoxicité.

PRESCRIPTION – INDICATIONS

La prescription de première intention associe imipénème et fluoroquinolones par voie systémique pendant 5 jours. La fosfomycine peut remplacer les quinolones chez l'enfant ou en cas de contre-indications aux fluoroquinolones.

- Imipénème/cilastatine (Tienam®) : IV, 500 à 750 mg × 4/J (2 g/j) pendant 5 jours. En cas d'insuffisance rénale, une adaptation des doses est nécessaire. Chez les enfants de 40 kg, la posologie recommandée est celle de l'adulte. Chez

les enfants de moins de 40 kg, la posologie recommandée est de 60 mg/kg/jour, répartie en 4 perfusions.

• + Lévofloxacine (Tavanic®) per os ou IV : 1 comprimé (500 mg), 2 fois par jour pendant 5 à 7 jours. En cas d'insuffisance rénale, une adaptation des doses est nécessaire.

• Ou + Fosfomycine (Fosfocine®) : 100 à 200 mg/kg/24 h, soit 8 à 12 g par 24 heures (perfusions de 4 g d'une durée de 4 heures). Chez l'enfant : 100 à 200 mg/kg/24 h. En cas d'insuffisance rénale, la posologie doit être adaptée.

L'usage des antibiotiques systémiques dans les endophtalmies bactériennes postopératoires est considéré actuellement comme un traitement adjuvant, comparativement aux injections IVT ou à la vitrectomie postérieure. Cependant, les données pharmacocinétiques et la sensibilité bactérienne à ces antibiotiques sont en faveur de leur utilisation dans ce contexte d'inflammation intraoculaire (pénétration intraoculaire augmentée). Les antibiotiques de choix sont l'imipénème, la fosfomycine et les fluoroquinolones (lévofloxacine ou ciprofloxacine, en France).

En revanche, dans le contexte d'une endophtalmie endogène, le traitement antibiotique systémique est essentiel. En l'absence d'identification microbiologique, le traitement est probabiliste. Le traitement médical général inclut une antibiothérapie par voie systémique pendant au moins 2 à 4 semaines et cible avant tout le foyer causal général, en étant initialement probabiliste car adapté au terrain et à la topographie de l'atteinte (tableau 15-14). Sur le plan antibactérien, une antibiothérapie à bonne pénétration intraoculaire, de type céphalosporine de 3e génération ou fluoroquinolone, doit être privilégiée.

Tableau 15-14 – Antibiothérapie générale probabiliste en fonction du terrain et de la topographie de l'atteinte systémique.

Foyer causal et/ou facteur de risque associé	Antibiotique systémique probabiliste
Toxicomanie	Pénicilline M ± aminoside
Chirurgie abdominale, endoscopie	Bêtalactamine + imidazolé ± aminoside
Cathétérisme vasculaire prolongé	Glycopeptide ± aminoside
Hémodialyse	Glycopeptide ± aminoside
Foyer dentaire	Pénicilline A + inhibiteur acide clavulanique
Foyer urinaire	Céphalosporine de 3e génération ± aminoside
Foyer hépatique/biliaire/intestinal	Bêtalactamine + imidazole ± aminoside
Foyer pulmonaire	Bêtalactamine antipneumocoque ± fluoroquinolone
Méningite	Céphalosporine de 3e génération dans la plupart des situations Amoxicilline + gentamycine si suspicion de listériose
Endocardite	Pénicilline A, pénicilline M ou daptomycine + aminoside

Médicaments antifongiques à visée ophtalmologique

MÉDICAMENTS UTILISABLES EN OPHTALMOLOGIE

POLYÈNES

La famille des polyènes regroupe des médicaments antifongiques essentiels pour le traitement des infections fongiques oculaires : l'amphotéricine B (AmB-désoxycholate et son dérivé liposomal, moins toxique) (fig. 15-23) et la natamycine (fig. 15-24). Ce sont des macrolides cycliques d'origine naturelle produits par des actinomycètes du genre *Streptomyces*. Ces médicaments agissent de façon mécanique en se fixant à l'ergostérol membranaire. L'ergostérol est capté par le polyène qui agit comme une éponge. La membrane devient poreuse, entraînant la mort cellulaire par fuite ionique.

Les polyènes sont donc fongicides, et possèdent un très large spectre d'activité parmi les levures (sauf *Trichosporon*) et les champignons filamenteux (*Aspergillus* est régulièrement sensible, sauf *A. Terrus* ; *Fusarium* et *Curvularia* ont une sensibilité inconstante). Les résistances à ces antifongiques sont exceptionnelles et très peu décrites.

Le mécanisme d'action des antifongiques est représenté dans la figure 15-25.

AZOLÉS

Les azolés sont, avec les polyènes, les médicaments antifongiques les plus utilisées dans le traitement des infections fongiques oculaires. Cette famille regroupe le fluconazole, l'itraconazole, le voriconazole (fig. 15-26), le posaconazole et l'isavuconazole. Ce sont des composés triazolés d'origine synthétique qui agissent en inhibant la synthèse de l'ergostérol membranaire.

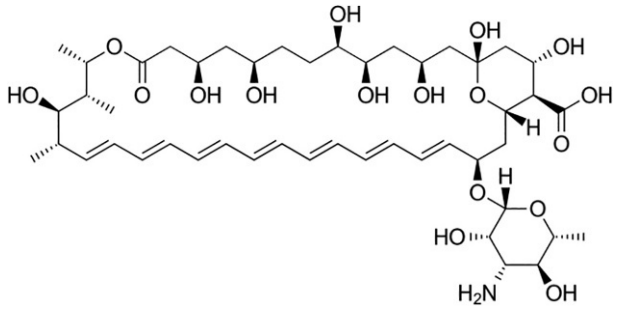


Fig. 15-23 ***Structure de l'amphotéricine B.***

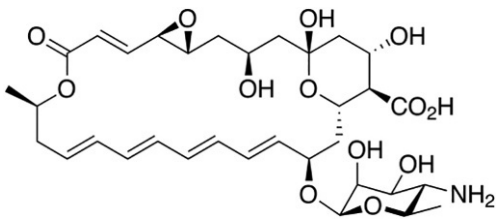


Fig. 15-24 ***Structure de la natamycine.***

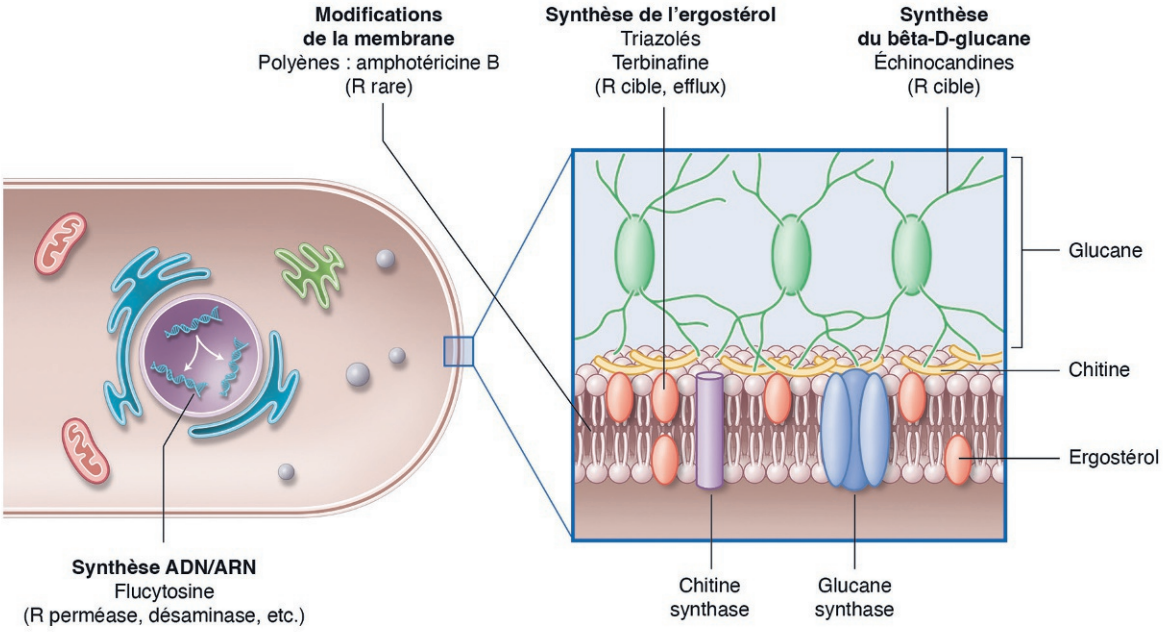


Fig. 15-25 ***Mécanisme d'action des antifongiques.***
Source : Cyrille Martinet.

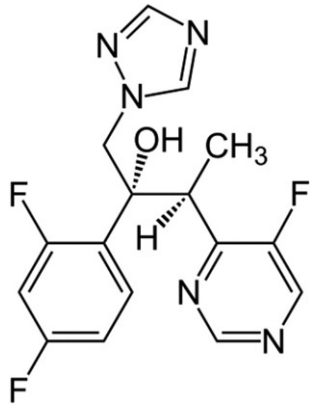


Fig. 15-26 ***Structure du voriconazole.***

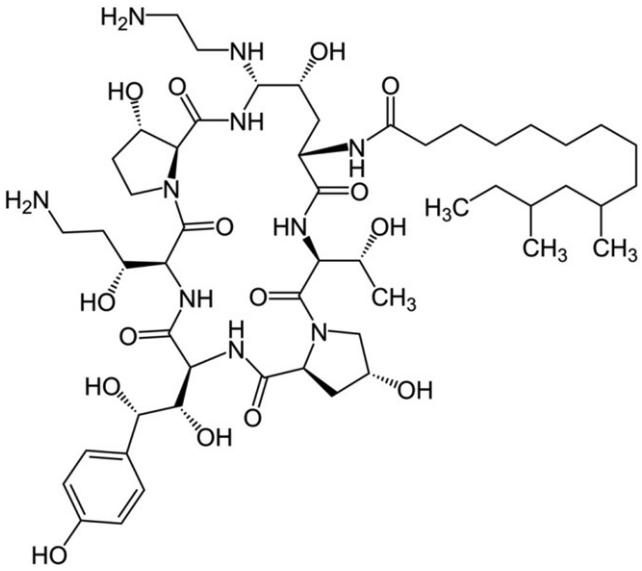


Fig. 15-27 ***Structure de la caspofungine.***

Ils bloquent la lanostérol-14α-déméthylase, enzyme responsable de la synthèse de l'ergostérol à partir du précurseur lanostérol. Ce blocage entraîne une baisse de production d'ergostérol qui fragilise la membrane et est à l'origine de l'accumulation de stérols méthylés toxiques pour la cellule fongique.

Les triazolés ont un large spectre d'activité antifongique et sont fongistatiques sur les levures et fongicides pour les champignons filamenteux type *Aspergillus*. À noter que le fluconazole n'est actif que sur les levures. Le voriconazole a un spectre étendu à *Aspergillus*, *Scedosporium*, *Fusarium* et *Alternaria*.

Les résistances acquises sont fréquentes et résultent de nombreux mécanismes : efflux par surproduction des transporteurs membranaires, modification ou surproduction de la cible (lanostérol-14α-déméthylase), ou contournement métabolique empêchant la formation des stérols toxiques [133, 134].

ÉCHINOCANDINES

Ce sont des lipopeptides semi-synthétiques d'origine fongique. Cette famille regroupe la caspofungine (fig. 15-27), la micafungine et l'anidulafungine, cette dernière n'étant pas disponible en France. Elles agissent en inhibant la sous-unité catalytique Fks de la β-1,3-glucane synthase, entraînant un défaut de synthèse des β-glucanes, composants majeurs de la paroi fongique. Les échinocandines ne sont actives que sur les *Candida* spp. (action dite fongicide) pour les levures, et seulement sur les *Aspergillus* spp. (action fongistatique) pour les champignons filamenteux.

Le mécanisme majeur de résistance aux échinocandines de *Candida* spp. est la modification de l'enzyme cible, par mutation des gènes *FKS*. Il n'existe actuellement qu'une seule description d'une souche d'*Aspergillus* ayant acquis in vivo la résistance aux échinocandines [133, 134].

Du fait de leur pharmacocinétique défavorable, les échinocandines ne sont que très rarement indiquées en ophtalmologie et seulement en association avec d'autres antifongiques.

PYRIMIDINES

La flucytosine (5-fluorocytosine [5-FC]) est une fluoropyrimidine de synthèse constituant l'unique représentant de cette classe. C'est un promédicament qui est métabolisée en 5-fluorouracile (5-FU) par la cytosine désaminase dans la cellule fongique. L'absence de cytosine désaminase dans les cellules humaines lui confère une relative sélectivité. Elle agit au niveau du noyau et inhibe à la fois la synthèse protéique via son incorporation à l'ARN et la synthèse de l'ADN par l'inhibition de la thymidylate synthase. Son spectre d'activité se limite aux levures et est fongistatique.

Les résistances sont nombreuses et leur acquisition rapide avec des mutations sur les gènes codant les enzymes de transport ou de métabolisation de la 5-FC [133, 134].

■ INFECTIONS DE SURFACE ET COLLYRES ANTIFONGIQUES

MÉDICAMENTS DE CHOIX

Le traitement des kératites fongiques nécessite des collyres préparés par les pharmacies hospitalières à partir de solutions ou de poudres d'antifongiques destinées à l'usage systémique, à l'exception de la natamycine. Disponible aux États-Unis sous forme de suspension à 5 %, la natamycine peut être obtenue en France dans le cadre d'une procédure d'autorisation d'accès compassionnel (Natacyn®).

Les médicaments utilisés sont : amphotéricine B 0,15 % à 0,5 % (1,5 à 5 mg/ml), amphotéricine B liposomale à 0,5 %, itraconazole 1 %, fluconazole 0,02 %, voriconazole 1 % (10 mg/ml), caspofongine 0,5 %, 5-FC 1 %.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables des collyres antifongiques sont les suivants :

- natamycine : hyperhémie conjonctivale, ulcérations cornéennes épithéliales ;
- amphoréricine B : kératite ponctuée superficielle, retard de cicatrisation épithéliale, chémosis, coloration jaune-vert de la cornée et de la conjonctive.

PRESCRIPTION – INDICATIONS

Le traitement anti-infectieux par voie topique est débuté dès les prélèvements effectués. Il est adapté à la gravité des lésions, à l'orientation clinique initiale et aux résultats de l'examen microbiologique direct. Si le patient n'est pas hospitalisé, un suivi ambulatoire rapproché comprenant un examen ophtalmologique toutes les 24 à 48 heures est nécessaire.

L'amphotéricine B (Fungizone®) a, in vitro, une activité antifongique à spectre large contre les levures (sauf *Trichosporon*) et variable sur les filaments : si *Aspergillus* (sauf *A. Terrus*) est régulièrement sensible, *Fusarium* et *Curvularia* ont une sensibilité inconstante. La concentration du collyre amphotéricine B est de 0,15 à 0,5 % (1,5 à 5 mg/ml). Sous forme de collyre, l'amphotéricine B est peu soluble, instable, ce qui lui confère une faible capacité de pénétration cornéenne et provoque de nombreux effets indésirables. L'utilisation de l'amphotéricine B par voie intraveineuse est à éviter en raison d'une importante toxicité rénale et d'une faible pénétration intraoculaire. L'utilisation de la suspension buvable est inutile car celle-ci n'est pas absorbée par le tube digestif. L'utilisation du collyre d'amphotéricine B liposomale (0,5 %) permet d'obtenir des résultats supérieurs en termes de tolérance locale et d'efficacité.

La natamycine (Natacyn®) est active in vitro vis-à-vis des champignons filamenteux (*Aspergillus, Acremonium, Fusarium, Penicillium, Schizophyllum, Exserohilum*), ainsi que sur certaines levures [135].

Le groupe des azolés comporte les imidazolés qui sont peu solubles, peu efficaces et relativement toxiques. Ils sont actuellement supplantés par les triazolés, moins toxiques et dont le spectre est plus large. Ces derniers ont, en outre, une bonne biodisponibilité systémique et diffusent bien dans la cornée après administration orale. Les azolés sont efficaces sur les champignons filamenteux (itraconazole, Sporanox® ; voriconazole, Vfend®) et les levures (fluconazole, Triflucan®), sauf *C. Krusei* et *C. Glabrata*. Itraconazole et fluconazole sont disponibles sous forme de collyres à, respectivement, 1 % et 0,2 %, préparés par les pharmacies hospitalières. Le voriconazole (Vfend®) a un spectre étendu à *Aspergillus*, *Scedosporium*, *Fusarium* et *Alternaria*. Un collyre hospitalier de voriconazole à 1 % est disponible. *C. krusei* y est habituellement sensible, mais des résistances croisées avec le fluconazole sont possibles pour toutes les espèces [136]. Le voriconazole peut être administré par voie orale (biodisponibilité excellente) ou intraveineuse. Un collyre est disponible dans les pharmacies hospitalières à la concentration de 10 mg/ml (1 %) [137].

L'étude MUTT (*mycotic ulcer treatment trial*) [135, 138] a démontré une efficacité supérieure du collyre de natamycine 5 % par rapport au collyre de voriconazole 1 % dans la prise en charge des kératites fongiques, notamment à *Fusarium* (moindre risque de perforation, moindre recours à une greffe de cornée et meilleure acuité visuelle à 3 mois). Une étude a montré que natamycine et voriconazole avaient une forte action synergique sur les *Fusarium* [139].

Des injections intrastromales (50 µg/0,1 ml, 0,05 %, soit la demi-concentration du collyre) ou intracamérulaires (100 µg/0,1 ml) de voriconazole ont été proposées en cas de kératites fongiques résistantes [140, 141]. L'efficacité des injections intrastromales de voriconazole semble meilleure pour les infections à levures que pour celles à champignons filamenteux [142].

Il n'existe pas de consensus international sur le médicament ou l'association de médicaments à utiliser [143]. Le tableau 15-15 synthétise les protocoles antifongiques les plus fréquents dans la littérature. Une atteinte stromale, une sclérite et/ou une

Tableau 15-15 – Traitement des kératites fongiques*.

Type de kératite	Traitement
Kératite fongique débutante au stade épithélial : traitement local par collyre uniquement	Levure identifiée : amphotéricine B 0,25 % à 0,5 % + voriconazole 1 % Filamenteux identifié : natamycine 5 % + voriconazole 1 %
Kératite fongique avancée comportant une atteinte stromale ou une sclérite ou une extension limbique : ajout d'un traitement général	Filamenteux identifié : Vfend® (voriconazole) per os (200 mg × 2/jour) ± injections intrastromales de voriconazole (50 µg/0,1 ml) Levure identifiée : fluconazole (Triflucan®) per os (50-100 mg/jour) ou itraconazole (Sporanox®) per os (200-400 mg/jour)

* Exemples de protocoles antifongiques. À l'exception de la natamycine 5 % (disponible en France dans le cadre d'une procédure d'accès compassionnel), les collyres sont préparés par les pharmacies hospitalières à partir de solutions ou de poudres d'antimycotiques destinées à l'usage systémique. L'hospitalisation est nécessaire dans les cas rapidement évolutifs et comportant une atteinte stromale ou en cas de non-observance du traitement. Le traitement est administré initialement à raison d'une goutte par heure pendant 7 jours, puis 1 goutte toutes les 2 heures pendant 3 semaines. La posologie et le choix des antifongiques sont ensuite adaptés en fonction de l'identification du champignon pathogène, de l'antifongigramme et de l'évolution clinique de l'infection. La toxicité locale des antifongiques est fréquente. La tolérance des traitements systémiques sera au mieux surveillée par un médecin infectiologue (bilan hépatique). La durée minimale de traitement recommandée est comprise entre 6 semaines (atteinte épithéliale) et plusieurs mois (atteinte stromale).

D'après [144].

extension limbique nécessitent l'adjonction d'un traitement antifongique par voie générale.

Les mesures adjuvantes associent des lavages oculaires pluriquotidiens au sérum physiologique, le débridement régulier de l'infiltrat, quotidien au début puis 2 fois par semaine, le lavage quotidien du visage au savon ainsi que le lavage des mains avec une solution hydroalcoolique avant l'instillation des collyres, l'arrêt du port de lentilles de contact, l'arrêt des corticoïdes topiques, l'instillation de collyre cycloplégique à visée antalgique.

Le traitement chirurgical inclut, en fonction de la sévérité de l'infection fongique : kératectomie, greffe de membrane amniotique, photokératectomie thérapeutique au laser excimer pour les infections localisées au stroma antérieur, une greffe de cornée thérapeutique « à chaud » (infection sévère et évolutive malgré le traitement médical, perforation cornéenne avérée ou imminente), l'amputation thérapeutique d'un capot infecté et nécrosé de LASIK [144].

ENDOPHTALMIES ET ANTIFONGIQUES

MÉDICAMENTS DE CHOIX EN INJECTION INTRAVITRÉENNE

Pour les endophtalmies d'origine exogène, le traitement intravitréen (préférentiellement natamycine ou voriconazole) sera associé à un traitement systémique par amphotéricine B liposomale ou voriconazole. Le voriconazole peut être administré par voie intravitréenne à la dose de 100 µg/0,1 ml (0,1 %, dilution dans du NaCl 0,9 % ou du Ringer lactate), permettant d'obtenir une concentration intravitréenne de 25 µg/ml avec une bonne tolérance rétinienne [144]. L'amphotéricine B désoxycholate est administrée avec la concentration de 5 à 10 µg/0,1 ml (0,01-0,005 %, dilution dans de l'eau stérile).

En cas d'atteinte fongique endogène, l'injection IVT de 5 µg/0,1 ml d'amphotéricine B [145] ou de voriconazole est recommandée, hormis en cas d'atteinte minime.

Effets indésirables

Les effets indésirables des antifongiques en injections IVT sont rapportés principalement pour l'amphotéricine B désoxycholate, avec une toxicité rétinienne liée aux doses cumulatives, une néovascularisation, et une inflammation intravitréenne (le désoxycholate a une action « détergente »).

Contre-indication

La contre-indication à l'utilisation des antifongiques en injections IVT est l'hypersensibilité aux principes actifs ou aux excipients.

MÉDICAMENTS DE CHOIX PAR VOIE SYSTÉMIQUE – PHARMACOCINÉTIQUE (HUMEUR AQUEUSE, VITRÉ, RÉTINE)

Dans les candidoses invasives compliquées de choriorétinite (avec ou sans atteinte rétinienne ou vitréenne), le traitement systémique est indispensable. Les médicaments de choix sont le fluconazole ou le voriconazole, en fonction des espèces isolées et de leur sensibilité in vitro. En cas de résistance suspectée ou confirmée aux azolés, l'amphotéricine B liposomale plus ou moins associée à la 5-FC est indiquée. À noter que même si la caspofungine est recommandée en première ligne dans le traitement des candidoses invasives, cette recommandation ne s'applique plus lorsqu'il existe une choriorétinite [146].

Dans le segment postérieur, les antifongiques systémiques diffusent relativement bien, à l'exception des échinocandines, de l'amphotéricine B désoxycholate, de l'itraconazole et du posaconazole [147]. L'amphotéricine B liposomale présente une meilleure pénétration dans la rétine par rapport à l' amphotéricine B désoxycholate et son association à la 5-FC est synergique [147]. Les antifongiques systémiques qui parviennent à atteindre le vitré et l'humeur aqueuse sont le fluconazole, le voriconazole et la 5-FC avec des concentrations entre 40 % et 100 % des concentrations sériques.

L'amphotéricine B liposomale à la posologie de 3 mg/kg/jour est efficace sur la plupart des champignons : *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidiodes immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus* et *Fusarium*. L'itraconazole (par voie orale à la dose de 200 à 400 mg/J en 1 à 2 prises) est un antifongique à large spectre, actif sur les levures, *Aspergillus* et *Histoplasma* sp.

Le voriconazole administré par voie orale (200 mg/j), intraveineuse (6 mg/kg/12 heures) ou intravitréenne possède un spectre antifongique élargi (*Aspergillus*, *Candida*, *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Cryptococcus*, *Fusarium*, *Histoplasma*), avec une action contre certains champignons résistants au fluconazole, à l'amphotéricine B et/ou à l'itraconazole (*Candida glabrata* et *Krusei* notamment). Le voriconazole possède une excellente concentration intravitréenne après administration orale ou intraveineuse. Il peut être administré en première intention comme le fluconazole, au lieu de l'amphotéricine B liposomale.

À l'exception de ces trois médicaments, aucun antifongique administré par voie systémique n'est détectable dans le segment antérieur [146, 148]. À noter que la pénétration des échinocandines est faible voire nulle dans tous les compartiments et spécialement dans le vitré [146] ; ces médicaments ne sont donc pas indiqués dans ce contexte.

Effets indésirables

Les effets indésirables des antifongiques systémiques sont principalement :

- pour l'amphotéricine B liposomale : la néphrotoxicité et les réactions immuno-allergiques au moment de l'injection IV ;
- pour les azolés : l'hépatotoxicité pour tous les médicaments et les troubles visuels (à distinguer des signes liés à l'infection) pour le voriconazole ;
- pour la 5-FC : la myélotoxicité avec un risque de pancytopénie.

Interactions et contre-indications

Les azolés présentent de nombreuses interactions médicamenteuses du fait de la proximité de leur cible avec les cytochromes P450 humains. Ils sont inhibiteurs enzymatiques.

PRESCRIPTION – INDICATIONS EN CAS D'ENDOPHTALMIE FONGIQUE

Le traitement antifongique systémique doit être institué au moins 6 semaines. Le traitement en première intention fait appel désormais au fluconazole ou au voriconazole. Le traitement systémique est privilégié pour les atteintes de type choriorétinite isolée alors qu'un traitement mixte systémique et oculaire est prescrit pour une atteinte rétinienne et vitréenne.

En cas de candidose, le fluconazole peut être utilisé en première intention à la dose de 400 mg le 1er jour puis 200 mg/j. Beaucoup mieux toléré et doué d'une meilleure pénétration intraoculaire que l'amphothéricine B, le fluconazole est actif sur *C. albicans* et *Cryptococcus neoformans*, moins actif sur *C. glabrata* et inactif sur *C. krusei*. L'utilisation du voriconazole est alors l'alternative idéale.

Le voriconazole possède une excellente concentration intravitréenne après administration orale ou intraveineuse. Il peut être administré en première intention comme le fluconazole, au lieu de l'amphotéricine B liposomale. Il s'agit du médicament ayant un spectre antifongique le plus large contre les levures et filaments, et il peut ainsi être indiqué en première intention si le germe n'a pas été identifié.

Le traitement intravitréen est indiqué en cas d'atteinte rétinienne et/ou vitréenne associée. Si les injections doivent être répétées plusieurs semaines, le choix doit se porter sur le voriconazole qui présente une bonne tolérance rétinienne, alors qu'il existe des doses cumulatives pour l'amphotéricine B.

En cas d'endophtalmie fongique, le traitement systémique est systématique et est associé au traitement intravitréen et/ou à la vitrectomie postérieure selon le degré d'atteinte oculaire. Le traitement est souvent prolongé. L'identification du germe est importante pour guider le choix du médicament le plus approprié (tableau 15-16).

L'indication de la vitrectomie postérieure se discute en cas d'atteinte vitréenne, sous-rétinienne et/ou choriorétinienne importante. La réalisation précoce d'une vitrectomie dans les endophtalmies endogènes à *Candida* divise par cinq le risque de survenue d'un décollement de rétine [149].

L'atteinte oculaire fongique à *Candida* est de bon pronostic si la prise en charge est agressive et précoce, avec une acuité visuelle finale supérieure ou égale à 1/10 dans 82 % des cas, et une acuité visuelle supérieure ou égale à 5/10 jusqu'à 76 % des cas. Les atteintes à champignons filamenteux sont de mauvais pronostic, avec une acuité visuelle supérieure ou égale à 4/10 dans 7 % des cas contre 42 % des cas pour les endophtalmies endogènes à levures [150], et le pronostic est très péjoratif en cas d'infection à *Histoplasma capsulatum*. D'une manière générale, les endophtalmies endogènes à champignons filamenteux présentent une acuité visuelle initiale et finale significativement plus mauvaise que celles secondaires à une infection par levure ainsi qu'un taux d'énucléation plus important [150, 151]. Le pronostic vital est également engagé.

Tableau 15-16 – Principaux traitements antifongiques intravitréens et systémiques employés dans les endophtalmies endogènes fongiques.

Médicaments antifongiques	Posologie intravitréenne	Posologie systémique	Germes ciblés
Polyènes			
Amphotéricine B	5-10 µg/0,1 ml	0,5-0,7 mg/kg IV	*Candida* ++, *Aspergillus* +
Azolés			
– Fluconazole		400 mg/j le 1er jour puis 200 mg/j PO	*Candida* ++
– Itraconazole	5 µg/0,05 ml	200-400 mg/jour PO 200 mg/jour IV	*Candida* +, *Aspergillus* +
– Voriconazole	100 µg/0,1 ml	200 mg 2 fois/jour PO 3-6 mg/kg 2 fois/jour IV	*Candida* +++, *Aspergillus* ++, *Fusarium* +
Pyrimidines			
5-flucytosine	2,25 mg/0,1 ml	25-37,5 mg/kg/jour	*Candida* + (fongistatique)

15.3. Antiviraux

F. Chast, S. Charles-Weber

Introduction

Les infections virales de l'œil, en particulier l'infection cornéenne par le virus de l'herpès simplex, ont été à l'origine du développement de divers médicaments antiviraux.

Ainsi, la découverte, en 1959, du premier médicament antiviral utilisé en ophtalmologie a permis à William Prusoff d'envisager que l'idoxuridine, médicament qui avait été développé comme médicament anticancéreux [155], puisse parfaitement convenir comme traitement antiherpétique. Son mécanisme d'action par blocage sélectif de la synthèse de l'ADN viral s'est avéré précieux, dès 1962, quand Herbert Kaufman l'introduisit en ophtalmologie pour traiter avec succès les kératites à herpès simplex [156].

Pendant la décennie suivante, l'idoxuridine devint un traitement de choix pour la kératite épithéliale à herpès simplex, mais sa toxicité a souvent été associée à une kératite ponctuée superficielle, une conjonctivite, une occlusion des voies lacrymales et des réactions d'hypersensibilité sévères. L'idoxuridine était également incapable de pénétrer dans les couches cornéennes profondes pour traiter les kératites stromale ou endothéliale.

Avec l'avènement de l'aciclovir en 1981, la plupart des infections herpétiques ophtalmiques sont devenues traitables [157], y compris celles causées par le zona [158]. Depuis lors, un certain nombre de nouveaux antiviraux, mais dont les mécanismes d'action sont similaires, ont été développés : ganciclovir, famciclovir, valaciclovir et valganciclovir. Ils inhibent la synthèse de l'ADN viral, ce qui permet d'arrêter la réplication virale. Un autre agent, le foscarnet, qui agit comme inhibiteur

de l'ADN polymérase, a complété la palette des ophtalmologistes pour le traitement de la redoutable rétinite à cytomégalovirus (CMV).

Les virus, cibles de l'activité antivirale en ophtalmologie

Le Comité international de taxonomie des virus (International Committee on Taxonomy of Viruses [ICTV]) a proposé, en 2009, une nouvelle classification des herpèsvirus dans l'ordre des Herpesviridae, comprenant des centaines de virus apparentés, mais partageant tous un génome à ADN double brin, une capside icosaédrique à 20 facettes, un tégument protéique et une enveloppe lipidique externe chargée de glycoprotéines.

Neuf espèces d'herpès virus sont connues pour être infectantes chez l'homme (tableau 15-17).

Les virus HSV de type 1 (herpès virus humain 1 [HSV-1]) et de type 2 (HSV-2) partagent 40 % à 50 % de leur séquence nucléotidique et causent un large éventail de maladies en raison de leur large tropisme tissulaire. Parmi les manifestations, on observe des localisations orofaciales et des infections cutanéo-muqueuses génitales, diverses présentations oculaires, viscérales (notamment en cas de dysfonctionnement immunitaire), méningo-encéphalite, etc.

Les manifestations oculaires du HSV comprennent, au niveau du segment antérieur, une blépharoconjonctivite, une kératite, une trabéculite et une uvéite antérieure, et au niveau du segment postérieur, notamment une nécrose rétinienne aiguë et une uvéite postérieure [160–162].

Tant la morbidité que la mortalité associées à l'infection herpétique sont importantes et sont aggravées par la capacité des virus de l'herpès d'établir une situation de latence virale à vie. HSV-1 et HSV-2 sont des virus neurotropes, qui restent dormants dans les neurones sensoriels de la racine dorsale et du ganglion trijumeau ; la réactivation virale (comme lors d'un état d'immunosuppression d'origine iatrogène ou non) peut provoquer une recrudescence de la maladie plusieurs années après la primo-infection.

Médicaments antiviraux utilisés en ophtalmologie

IDOXURIDINE

L'idoxuridine (5-iodo-2′-désoxyuridine) est un analogue nucléosidique, proche de la désoxyuridine (fig. 15-28). La similarité des deux nucléotides est suffisante pour que l'idoxuridine soit incorporée dans la réplication de l'ADN viral. Mais la présence d'un atome d'iode, substitué sur le cycle de l'uracile, bloque le

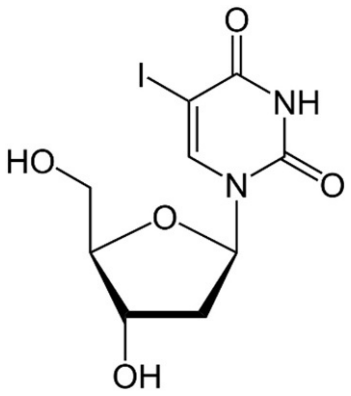


Fig. 15-28 ***Structure de l'idoxuridine.***

Tableau 15-17 – Taxonomie de la famille Herpesviridae, déterminée par le Comité international de taxonomie des virus, fondée sur l'analyse phylogénétique de génomes viraux entiers (d'après [159])*.

Famille	Sous-famille	Genre	Espèce
Herpesviridae	Alpha-herpesvirinae	Herpès simplex virus	Herpès simplex virus de type 1 (HSV-1)
			Herpès simplex virus de type 2 (HSV-2)
		Varicellovirus	Herpès virus 3 – virus varicelle-zona (VZV)
	Bêta-herpesvirinae	Cytomégalovirus	Herpès virus 5 – cytomégalovirus humain (CMV)
		Roseolovirus	Herpès virus 6A (HHV-6A) et 6B (HHV-6B)
			Herpès virus humain 7 (HHV-7)
	Gamma-herpesvirinae	Lymphocryptovirus	Herpès virus 4 – virus d'Epstein Barr (EBV)
		Rhadinovirus	Herpès virus 8 – associé au sarcome de Kaposi (HVSK)

* Ce tableau (simplifié) ne comprend que les 9 espèces d'herpèsvirus humains. Parmi ceux-ci, HSV-1 et HSV-2, représentant la sous-famille Alphaherpesvirinae et le genre Simplex virus, sont indistinctement associés à la kératite herpétique. Le troisième herpès virus humain de cette sous-famille, le virus varicelle-zona, du genre Varicellovirus, représente une autre cause d'infection cornéenne humaine.

processus d'appariement des bases, ce qui empêche la production de l'ADN viral.

En raison de sa cardiotoxicité, l'idoxuridine n'a été utilisée que par voie topique.

Son retrait du marché (en novembre 1998) s'explique par des effets indésirables nombreux et sévères observés lors de son utilisation et la mise sur le marché de médicaments plus efficaces et beaucoup mieux tolérés.

PHARMACOLOGIE

Après absorption, l'idoxuridine (Iduviran®) est phosphorylée par les thymidine kinase virales et cellulaires en un dérivé actif, l'idoxuridine-triphosphate, qui inhibe la synthèse de l'ADN viral et cellulaire. Le résultat pharmacologique obtenu est une activité antivirale (faible sur HSV-2 et le virus varicelle-zona [VZV]), mais on observe aussi, indistinctement, une cytotoxicité à l'égard de l'hôte, qui empêche son utilisation systémique. Jusqu'à l'arrivée de médicaments plus sûrs, cet antiviral a été considéré comme «acceptable» en utilisation topique.

TOXICITÉ

Outre sa toxicité systémique, l'idoxuridine présente diverses manifestations toxiques locales, en particulier chez les patients ayant les yeux secs, en raison de concentrations accrues, ce qui accroît le risque de sensibilisation locale. On observe une sténose du punctum lacrymal, un larmoiement, une conjonctivite folliculaire, un rétrécissement des orifices des glandes de Meibomius, une inhibition de la mitose kératocytaire et de la réparation stromale de la cornée, ainsi que des réductions de la vitesse de cicatrisation des plaies cornéennes et du taux de régénération épithéliale. Après administration prolongée, de nombreux changements de l'épithélium conjonctival et cornéen peuvent survenir. Des traitements prolongés ont pu conduire au développement de pseudo-pemphigoïde cicatriciel, à une dégradation visuelle, une ulcération stromale, des cicatrices cornéennes et une kératinisation.

■ VIDARABINE

La vidarabine (fig. 15-29), analogue nucléosidique, a été disponible en France de 1981 à 1993 sous forme d'une pommade à 3 % (Vira-A®).

La vidarabine était plus efficace que l'idoxuridine, avec une moindre toxicité sur l'épithélium cornéen, mais sa faible pénétration stromale réduisait son intérêt aux atteintes superficielles.

La vidarabine présentait une faible fréquence de résistance croisée avec ses principaux concurrents d'alors, l'idoxuridine et la trifluridine.

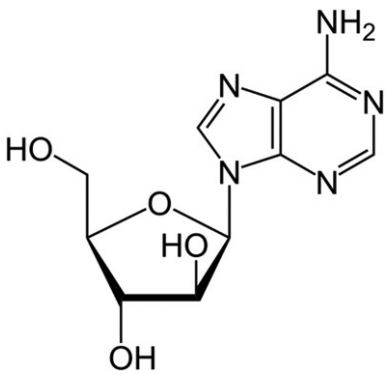


Fig. 15-29 *Structure de la vidarabine.*

■ IODO-DÉSOXYCYTIDINE

Un autre antiviral a cessé d'être distribué en France en 1991, l'iodo-désoxycytidine (Cebevir®, collyre et pommade) (fig. 15-30).

Son mode d'action et ses propriétés pharmacodynamiques conféraient à cette molécule le même type d'indications et d'effets indésirables que l'idoxuridine ou la vidarabine.

■ ACICLOVIR

PHARMACOLOGIE

L'aciclovir (Zovirax®) (fig. 15-31) est un analogue nucléosidique de synthèse de la 2′-désoxyguanosine dont le sucre cyclique (pentose) est remplacé par une chaîne aliphatique acyclique : 2-amino-9-[(2-hydroxyethoxy)-méthyl]-1,9-dihydro-6H-purin-6-one. L'aciclovir est l'un des médicaments qui a ouvert une voie nouvelle en chimiothérapie antivirale ; c'est un inhibiteur puissant de la réplication des HSV-1 et HSV-2 et du VZV. Sa très grande spécificité et sa très faible toxicité sont liées à son mécanisme d'action qui fait intervenir deux enzymes virales, la thymidine kinase et l'ADN polymérase. Il ne détruit pas le virus mais bloque la réplication de l'ADN viral dans la cellule hôte ; cependant, il est inactif sur les virus latents.

Lors de la réplication virale, la thymidine kinase virale convertit l'aciclovir en forme monophosphate, acyclo-GMP ; cette enzyme, codée par le génome viral, n'est synthétisée que dans des cellules infectées par le virus lors de la phase précoce (protéines β) de la réplication virale. Son activité de phosphorylation

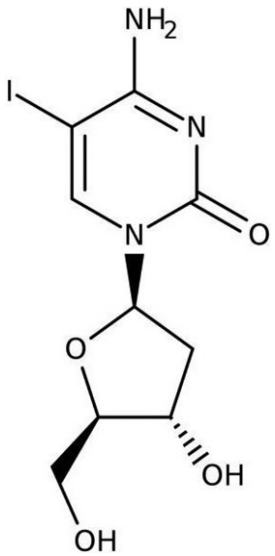


Fig. 15-30 *Structure de l'iodo-désoxycytidine.*

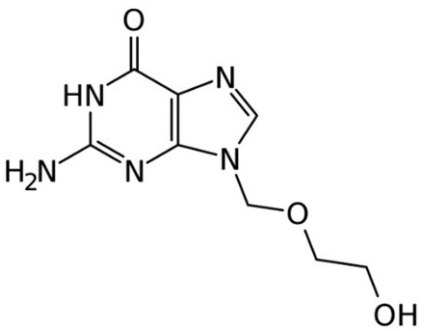


Fig. 15-31 *Structure de l'aciclovir.*

est plus efficace (3000 fois) que celle de la thymidine kinase cellulaire. Deux phosphorylations suivantes, par des kinases cellulaires, transforment l'acyclo-GMP en forme active triphosphate, acyclo-GTP, qui est un très puissant inhibiteur de l'ADN polymérase virale (100 fois plus d'affinité pour la polymérase virale que pour la polymérase cellulaire). L'acyclo-GTP agit alors en inhibant sélectivement l'ADN polymérase virale, par un mécanisme de compétition avec la désoxyguanosine triphosphate, et bloque ainsi l'élongation de la chaîne d'ADN : c'est un « terminateur » de chaîne.

La plus grande efficacité antivirale de l'aciclovir contre HSV par rapport à VZV est due à sa phosphorylation plus efficace par la thymidine kinase virale. La résistance à l'aciclovir, constitutive ou inductible, provient soit d'une déficience de production de la thymidine kinase virale, soit d'une mutation de la thymidine kinase virale ou de l'ADN polymérase virale, entraînant une diminution de l'affinité pour ce médicament. À ce jour, cette résistance est rare et se rencontre principalement chez les patients immunodéprimés, traités au long cours.

PHARMACOCINÉTIQUE

Voie ophtalmique

L'absorption de l'aciclovir par l'épithélium cornéen et les tissus oculaires superficiels est rapide. Il pénètre dans l'humeur aqueuse et atteint à ce stade un niveau thérapeutique d'environ 7,5 µmol/l. Après administration oculaire, il n'a pas été possible de détecter la présence d'aciclovir dans le sang par les méthodes existantes après une application topique à l'œil. Cependant, certaines traces peuvent être détectées dans les urines. Ces taux ne sont pas cliniquement significatifs.

Voies systémiques

L'aciclovir est peu soluble dans l'eau, et n'est que partiellement absorbé lors de la prise par voie orale ; sa biodisponibilité est comprise entre 10 % et 20 %. Après absorption orale, le pic de concentration plasmatique est atteint en 1 à 2 heures. Cette biodisponibilité par voie orale, relativement faible, a motivé la recherche d'un promédicament qui permettait une meilleure absorption de l'aciclovir. On utilise actuellement le valaciclovir (Zelitrex®) (fig. 15-32), ester de l'aciclovir et de la L-valine. Mieux absorbé (sa biodisponibilité est d'environ 50 %), le valaciclovir se transforme en aciclovir au niveau de la paroi intestinale. Il permet une meilleure observance du traitement et un plus grand confort du malade en rendant possible une seule prise par jour là où l'aciclovir en exigeait plusieurs. Chez l'homme, le valaciclovir est rapidement et presque entièrement métabolisé en aciclovir et en valine, vraisemblablement par une valaciclovir-hydrolase.

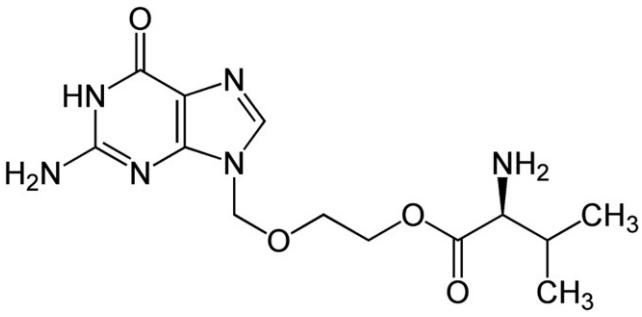


Fig. 15-32 ***Structure du valaciclovir.***
Ester L-valine de l'aciclovir.

L'administration d'aciclovir par voie intraveineuse permet d'obtenir des pics plasmatiques beaucoup plus élevés et une distribution importante dans tous les tissus avec, seulement, 30 % de fixation aux protéines plasmatiques.

Sa demi-vie est d'environ 3 heures, et son élimination est essentiellement rénale par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire.

L'administration prophylactique d'aciclovir ou de valaciclovir est possible, notamment chez les patients immunodéprimés (immunodépression naturelle ou iatrogène) ou pour les patients souffrant de poussées fréquentes d'herpès labial ou génital.

TOXICITÉ

Les effets secondaires les plus fréquents de l'aciclovir comprennent des nausées et de la diarrhée. La toxicité rénale est rare mais sévère, ce qui recommande une certaine prudence chez les personnes ayant une fonction hépatique ou rénale altérée.

FORMES DISPONIBLES

Le tableau 15-18 liste les formes disponibles d'aciclovir et de valaciclovir.

UTILISATION EN THÉRAPEUTIQUE

Formes ophtalmiques

Appliquer la pommade dans le cul-de sac conjonctival inférieur 5 fois par jour. Le traitement doit durer jusqu'à la cicatrisation complète et être poursuivi jusque 3 jours au-delà. Les patients doivent être informés qu'une douleur transitoire, légère, peut survenir immédiatement après l'application. Il est, par ailleurs, préférable de ne pas porter de lentilles de contact pendant le traitement par aciclovir en pommade ophtalmique.

Formes orales

Les comprimés d'aciclovir sont indiqués tant dans le traitement des kératites épithéliales ou stromales et des kérato-uvéites à HSV, ou la prévention des récidives d'infections oculaires à HSV, que dans la prévention des récidives d'infections oculaires à HSV.

Tableau 15-18 – Formes disponibles d'aciclovir et de valaciclovir.

DCI	Nom des spécialités	Présentation	
Aciclovir	Zovirax® 3 %, pommade ophtalmique Aciclovir Agepha® 30 mg/g, pommade ophtalmique	Pommade ophtalmique	30 mg/g
	Zovirax® et génériques	Comprimés	200 mg
			800 mg
		Suspension buvable	Flacon 200 mg/5 ml
			Flacon 800 mg/10 ml
		Poudre pour solution injectable IV	250 mg
			500 mg
Valaciclovir	Zelitrex® et génériques	Comprimés pelliculés	500 mg

Prévention des récidives d'infections oculaires à HSV

L'utilisation est la suivante :

- kératites épithéliales après 3 récurrences par an, kératites stromales et kérato-uvéites après 2 récurrences par an : 4 comprimés à 200 mg par jour, répartis en 2 prises. Le traitement doit être réévalué tous les 6 à 12 mois, afin d'évaluer tout changement possible lié à l'évolution naturelle de la maladie ;
- en cas de chirurgie de l'œil : 4 comprimés à 200 mg par jour, répartis en 2 prises.

Traitement des infections oculaires à HSV

Pour les kératites et kérato-uvéites : 10 comprimés à 200 mg par jour, répartis en 5 prises. Le traitement doit être initié aussitôt que possible après le début d'une infection. Dans le cas d'épisodes récurrents, l'initiation du traitement doit se faire préférablement durant la phase prodromique ou dès l'apparition des premières lésions.

Formes injectables

Le recours aux formes injectables d'aciclovir est possible dans les présentations cliniques extensives d'infections oculaires à HSV sévères ou en cas d'immunodépression, pour lesquelles on préconise la perfusion, chez l'adulte, de 5 mg/kg toutes les 8 heures et, chez l'enfant, de 250 mg/m^2 toutes les 8 heures (soit environ 10 mg/kg toutes les 8 heures).

Une adaptation posologique est indispensable chez l'insuffisant rénal en fonction de la clairance de la créatinine : 2,5 à 5 mg/kg de poids corporel chez l'adulte et chez l'enfant de 12 ans et moins.

■ VALACICLOVIR

Dans les infections herpétiques, la posologie de valaciclovir est de 500 mg 2 fois par jour (soit une dose journalière totale de 1 000 mg). Cette posologie est diminuée en cas d'insuffisance rénale, en fonction de la clairance de la créatinine.

Dans le cas d'épisodes récurrents, la durée du traitement est de 3 à 5 jours. Dans le cas d'un premier épisode, il peut s'avérer nécessaire de prolonger la durée de traitement jusqu'à 10 jours. Le patient doit débuter le traitement aussitôt que possible, de préférence durant la phase prodromique ou dès l'apparition des premiers signes ou symptômes. Lorsque l'administration a pu être effectuée dès les premiers signes et symptômes d'une infection récurrente à HSV, le valaciclovir peut empêcher la constitution des lésions.

De rares réactions médicamenteuses de type DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), pouvant menacer le pronostic vital voire être fatales, ont été rapportées comme étant associées à un traitement par valaciclovir. D'autres effets indésirables graves, tels qu'un purpura thrombopénique thrombotique/syndrome hémolytique urémique, une insuffisance rénale aiguë des troubles neurologiques, ont été décrits.

■ FAMCICLOVIR

PHARMACOLOGIE

Le famciclovir (Oravir®) (fig. 15-33) est le promédicament administrable par voie orale du penciclovir (fig. 15-34). Le famciclovir est rapidement transformé in vivo en penciclovir dont l'activité est démontrée, in vitro, sur les HSV-1 et HSV-2, le VZV, le virus d'Epstein-Barr (EBV) et le CMV.

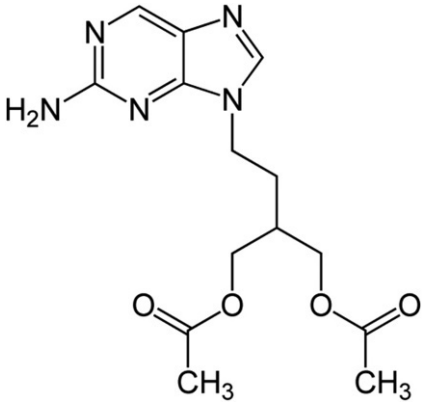


Fig. 15-33 ***Structure du famciclovir.*** Promédicament di-acétylé du penciclovir présentant une biodisponibilité par voie orale considérablement améliorée.

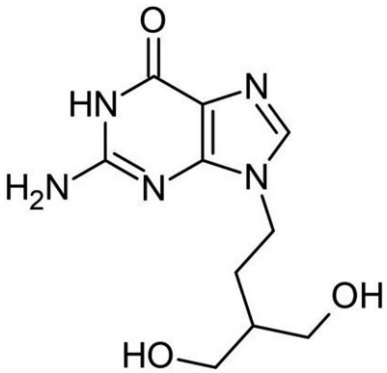


Fig. 15-34 ***Structure du penciclovir.*** Analogue nucléosidique acyclique de la 2′-désoxyguanosine, mais avec un groupement 3′OH de sorte qu'il n'entraîne pas la terminaison de la chaîne de l'ADN viral.

L'activité antivirale du famciclovir administré par voie orale a été démontrée sur plusieurs modèles animaux ; cet effet est dû à la transformation in vivo en penciclovir. Dans les cellules infectées par le virus, la thymidine kinase (TK) virale phosphoryle le penciclovir en un dérivé monophosphate qui est lui-même transformé en penciclovir triphosphate par les kinases cellulaires. Ce dérivé triphosphaté inhibe l'élongation de la chaîne d'ADN viral par inhibition compétitive de l'incorporation du désoxyguanosine triphosphate dans l'ADN viral en cours de formation, stoppant ainsi la réplication de l'ADN viral.

PHARMACOCINÉTIQUE

Le penciclovir triphosphate a une demi-vie intracellulaire de :

- 10 heures dans les cellules cultivées infectées par le HSV-1 ;
- 20 heures dans les cellules cultivées infectées par le HSV-2 ;
- 7 heures dans les cellules cultivées infectées par le VZV.

Dans les cellules non infectées par le virus, traitées par le penciclovir, les concentrations de penciclovir triphosphate sont à peine détectables. Par conséquent, la probabilité de toxicité pour les cellules hôtes mammifères est faible et, aux concentrations thérapeutiques, le penciclovir n'interfère pas avec les cellules non infectées par le virus.

Après administration orale, le famciclovir est absorbé rapidement et de façon importante avant d'être transformé en penciclovir. La biodisponibilité du penciclovir après administration orale de famciclovir est de 77 %. La concentration plasmatique

maximale moyenne du penciclovir, après une prise orale de 125 mg, 250 mg, 500 mg et 750 mg de famciclovir, est respectivement de 0,8 µg/ml, 1,6 µg/ml, 3,3 µg/ml et 5,1 µg/ml, après un délai médian de 45 minutes après l'administration.

Les courbes de concentration plasmatique du penciclovir en fonction du temps sont similaires après administration de doses uniques ou répétées (3 fois par jour et 2 fois par jour), indiquant qu'il n'y a pas d'accumulation de penciclovir lors de prises répétées de famciclovir.

Le penciclovir et son précurseur 6-désoxy sont faiblement liés aux protéines plasmatiques (< 20 %).

Le famciclovir est principalement éliminé dans les urines sous forme de penciclovir et de son précurseur 6-désoxy. Aucune trace de famciclovir inchangé n'a été détectée dans les urines.

La demi-vie plasmatique terminale du penciclovir après administration unique ou répétée de famciclovir est d'environ de 2 heures.

TOXICITÉ

Le penciclovir est habituellement bien toléré. En cas d'insuffisance hépatique, une surveillance adaptée doit être mise en place. Compte tenu de son accumulation en cas d'insuffisance rénale, on respecte un espacement des prises en fonction du schéma indiqué dans le tableau 15-19 pour le zona ophtalmique.

UTILISATION EN THÉRAPEUTIQUE

Le famciclovir est indiqué dans le traitement du zona et du zona ophtalmique chez un patient adulte immunocompétent (infections à VZV), étant entendu que les patients immunodéprimés présentant un zona ophtalmique ou les patients ayant un risque élevé de développer une forme disséminée de la maladie ainsi qu'une atteinte viscérale doivent être traités par un traitement antiviral administré par voie intraveineuse.

En revanche, le famciclovir n'a pas d'indication reconnue par son AMM dans les formes ophtalmiques des infections à HSV comme la kératite herpétique.

Dans le traitement du zona ophtalmique, le traitement doit être initié le plus tôt possible :

- chez le patient adulte immunocompétent : 500 mg 3 fois par jour pendant 7 jours ;
- chez le patient adulte immunodéprimé : 500 mg 3 fois par jour pendant 10 jours.

Tableau 15-19 – Traitement du zona ophtalmique chez un patient adulte immunocompétent – recommandations de la posologie en cas d'insuffisance rénale.

Indication et posologie usuelle	Clairance de la créatinine (ml/min)	Ajustement de la posologie
500 mg 3 fois par jour pendant 7 jours	≥ 60	500 mg 3 fois par jour pendant 7 jours
	40-59	500 mg 2 fois par jour pendant 7 jours
	20-39	500 mg 1 fois par jour pendant 7 jours
	< 20	250 mg 1 fois par jour pendant 7 jours
	Patients hémodialysés	250 mg après chaque séance de dialyse pendant 7 jours

■ GANCICLOVIR – VALGANCICLOVIR

PHARMACOLOGIE

Le ganciclovir (fig. 15-35) est un analogue de synthèse de la 2′-désoxyguanosine qui inhibe la réplication du virus herpétique in vitro et in vivo. Les virus humains sensibles sont le cytomégalovirus humain (HCMV), les virus HSV-1 et HSV-2, les HHV-6, HHV-7 et HHV-8, l'EBV, le VZV et le virus de l'hépatite B.

Les études cliniques ont été limitées à l'évaluation de l'efficacité chez des patients avec une infection à CMV. Dans les cellules infectées par le CMV, le ganciclovir est d'abord phosphorylé en ganciclovir monophosphate par la protéine kinase virale UL97. Une nouvelle phosphorylation est opérée par plusieurs kinases cellulaires aboutissant au ganciclovir triphosphate, qui est ensuite métabolisé lentement à l'intérieur des cellules. Ce processus a été démontré dans des cellules infectées par le HSV et le HCMV, avec des demi-vies respectives de 18 et 6-24 heures après l'élimination du ganciclovir extracellulaire. Comme la phosphorylation est largement dépendante de la kinase virale, elle se produit préférentiellement dans des cellules infectées par le virus.

L'activité virustatique du ganciclovir résulte de l'inhibition de la synthèse de l'ADN viral par :

- inhibition compétitive de l'incorporation de la désoxyguanosine triphosphate dans l'ADN par l'ADN polymérase virale ;
- incorporation de ganciclovir triphosphate à l'ADN viral, provoquant l'arrêt de l'élongation de l'ADN viral ou la limitant très fortement.

PHARMACOCINÉTIQUE

Voie veineuse

L'administration intraveineuse d'une dose unique de 5 mg/kg de ganciclovir permet d'obtenir une concentration plasmatique maximale (C_{max}) de 10 à 15 µg/ml. Le volume de distribution du ganciclovir administré par voie intraveineuse est corrélé au poids corporel. Il est compris, à l'état d'équilibre, entre 0,54 et 0,87 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est faible (1 % à 2 %) aux concentrations thérapeutiques. Le ganciclovir passe dans le liquide céphalorachidien (LCR), dans lequel les concentrations observées ont atteint 24 à 67 % des concentrations plasmatiques. Sans être métabolisé, le ganciclovir est principalement éliminé par excrétion rénale après filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. Chez les patients dont la fonction rénale est normale, plus de 90 % de la dose de ganciclovir administrée par voie intraveineuse est retrouvée sous forme inchangée dans l'urine au cours des 24 heures suivant l'administration. En cas d'insuffisance rénale, la clairance corporelle totale du ganciclovir est corrélée de façon linéaire à la clairance de la créatinine. Des clairances systémiques moyennes de 2,1, 1 et 0,3 ml/min/kg ont été observées chez des patients

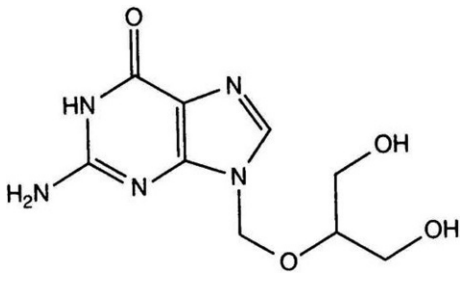


Fig. 15-35 ***Structure du ganciclovir.***

présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. La demi-vie d'élimination est plus longue chez les patients insuffisants rénaux. Chez les patients insuffisants rénaux sévères, la demi-vie d'élimination était multipliée par 10, ce qui nécessite impérativement une adaptation de la posologie.

Le ganciclovir pénètre dans le LCR. La liaison aux protéines plasmatiques était de 1 % à 2 % pour des concentrations de ganciclovir de 0,5 et 51 µg/ml.

Chez les patients insuffisants rénaux sous hémodialyse, la concentration plasmatique du ganciclovir diminue d'environ 50 % après une administration intraveineuse durant une séance d'hémodialyse de 4 heures.

Chez les enfants, les paramètres pharmacocinétiques du ganciclovir par voie intraveineuse (200 mg/m^2) ont été évalués dans deux études chez des patients transplantés âgés de 3 mois à 16 ans. La clairance de la créatinine et la taille du patient ont été identifiées comme covariables statistiquement significatives pour la clairance du ganciclovir.

Voie orale

Le valganciclovir (fig. 15-36) est un promédicament du ganciclovir, bien absorbé à partir du tube digestif, et rapidement et largement métabolisé en ganciclovir dans la paroi intestinale et le foie. L'exposition systémique au valganciclovir est transitoire et faible. La biodisponibilité du ganciclovir issu d'une administration orale de valganciclovir est d'environ 60 % pour l'ensemble des populations de patients étudiées et l'exposition résultante au ganciclovir est similaire à celle obtenue après administration intraveineuse de ganciclovir. En comparaison, la biodisponibilité du ganciclovir après une administration orale de 1000 mg (en gélules) était de 6 à 8 %.

En raison de la conversion rapide du valganciclovir en ganciclovir, la liaison du valganciclovir aux protéines n'a pas été déterminée.

POSOLOGIE

Voie veineuse

Pour les adultes et la population pédiatrique de plus de 12 ans ayant une fonction rénale normale :

- traitement d'induction : 5 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse d'une heure toutes les 12 heures pendant 14 à 21 jours ;
- traitement d'entretien : un traitement d'entretien peut être administré aux patients immunodéprimés exposés à un risque de rechute, avec 5 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse d'une heure une fois par jour 7 jours par semaine, ou 6 mg/kg une fois par jour 5 jours par semaine. La durée du traitement d'entretien doit être déterminée au cas par cas en tenant compte des recommandations thérapeutiques locales.

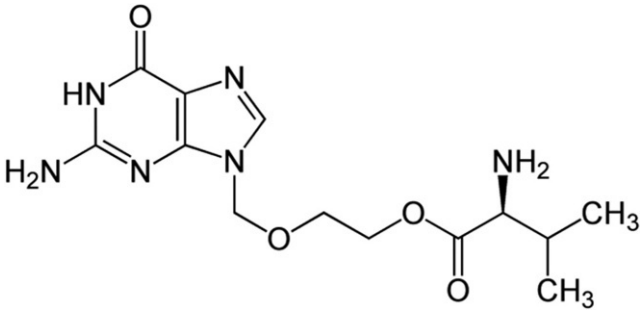


Fig. 15-36 ***Structure du valganciclovir.***

Voie oculaire

Chez l'homme, après instillations oculaires quotidiennes répétées, 5 fois par jour, pendant 11 à 15 jours, lors du traitement de kératites herpétiques superficielles, les taux plasmatiques sont très faibles : 0,013 µg/ml en moyenne (0-0,037). Les études de pharmacocinétique oculaire chez le lapin ont montré une pénétration rapide et importante du ganciclovir dans la cornée et le segment antérieur de l'œil, induisant des concentrations supérieures aux doses médianes efficaces (DE50) pendant plusieurs heures.

À noter qu'un implant médicamenteux oculaire, Vitrasert®, a été mis à disposition dans le milieu hospitalier (4,5 mg) – AMM le 18/3/1997 et retrait du marché le 10/1/2006. Vitrasert® était destiné au traitement « in situ » de la rétinite à CMV liée au sida.

Voie orale

Il n'existe plus de ganciclovir sous forme orale commercialisé en France. On utilise donc le promédicament, le valganciclovir, qui est rapidement et largement métabolisé en ganciclovir avant même de passer dans la circulation générale.

FORMES DISPONIBLES

Les formes disponibles de ganciclovir et de valganciclovir sont indiquées dans le tableau 15-20.

UTILISATION THÉRAPEUTIQUE

Par voie intraveineuse, le ganciclovir est indiqué dans :

- le traitement des infections à CMV chez les patients immunodéprimés ;
- la prévention des infections à CMV en utilisant un traitement préemptif chez les patients présentant une immunosuppression induite par un traitement médicamenteux (par exemple à la suite d'une greffe d'organe ou d'une chimiothérapie anticancéreuse).

Le ganciclovir est également indiqué dès la naissance pour la prévention des infections à CMV en utilisant une prophylaxie universelle chez les patients présentant une immunodépression induite par un traitement médicamenteux (par exemple suite à une greffe d'organe ou une chimiothérapie anticancéreuse) (encadré 15-3).

Par voie orale, le valganciclovir est indiqué :

- dans le traitement d'attaque et le traitement d'entretien de la rétinite à CMV chez les patients adultes atteints du sida ;
- en traitement prophylactique des infections à CMV chez les adultes et les enfants (de la naissance à 18 ans) CMV-négatifs ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir d'un donneur CMV-positif.

Tableau 15-20 – Formes disponibles de ganciclovir et de valganciclovir.

DCI	Nom des spécialités	Présentation	
Ganciclovir	Cymevan® et génériques	Poudre pour solution injectable	500 mg
Valganciclovir	Rovalcyte® et génériques	Comprimés pelliculés	450 mg
		Poudre pour solution injectable	50 mg/ml

Encadré 15-3

Injection intravitréenne en cas de rétinite à cytomégalovirus (CMV)

Alors que la rétinite à CMV était une infection plutôt rare chez l'immunodéprimé de la transplantation, l'irruption du sida en a fait entre 1981 et la fin des années 1990 une infection opportuniste fréquente en particulier chez les patients présentant moins de 50 lymphocytes $CD4^+$ par microlitre de sang. Le développement de stratégies thérapeutiques très efficaces contre le VIH a considérablement réduit la fréquence de ces infections. Le ganciclovir a montré son efficacité, seul ou en association avec le foscarnet. On l'a utilisé par voie veineuse, par injection intravitréenne, par dépôt intravitréen d'un implant (4,5 mg de ganciclovir) à libération prolongé (Vitrasert®) qui a été disponible entre 1997 et 2006 [7].

Il est utile de noter que l'utilisation du ganciclovir dans le traitement de la rétinite à CMV n'est pas incluse dans les indications de l'AMM du médicament. Il est donc indispensable, lors de l'administration du médicament dans cette indication, d'informer le patient et de recueillir son consentement éclairé [161].

L'intérêt de ces médicaments est reconnu par la Haute autorité de santé (HAS) (rubrique « Infection à cytomégalovirus (CMV) » du guide « Affection longue durée : Infection par le VIH », décembre 2007). Le traitement curatif doit être conduit par une équipe spécialisée. Les traitements de référence sont le ganciclovir, le valganciclovir et le foscarnet jusqu'à cicatrisation du foyer de rétinite (21 jours habituellement), mais la voie d'administration n'étant pas précisée, il est sous-entendu que celle qui s'impose est la voie intraveineuse.

TRIFLUOROTHYMIDINE

La trifluorothymidine (fig. 15-37) est un nucléoside pyrimidinique analogue de la thymidine, avec une substitution en position 5, du groupe « méthyle » CH_3 par un groupe trifluorométhyle CF_3.

Cet analogue nucléosidique peut interférer avec la synthèse *de novo* de l'ADN viral.

La trifluorothymidine peut être utilisée comme antiviral, contre l'herpès, dans différentes formes de kératites.

La trifluorothymidine dispose d'une AMM (collyre à 1 %) pour le traitement d'affections herpétiques de la cornée :

- traitement des atteintes oculaires herpétiques du segment antérieur et de la conjonctive :
  - kératite superficielle non dendritique ;
  - kératite dendritique ;
  - kératite géographique.
- traitement, en association ou non avec les corticoïdes locaux :
  - de la kératite disciforme ;
  - de la kérato-uvéite.

Il est recommandé d'utiliser le collyre de trifluorothymidine toutes les 2 heures pendant la poussée (avec un maximum de 9 instillations par jour), et ce jusqu'à complète ré-épithélialisation cornéenne. Il est ensuite préconisé à raison de 5 administrations par jour pendant 7 jours.

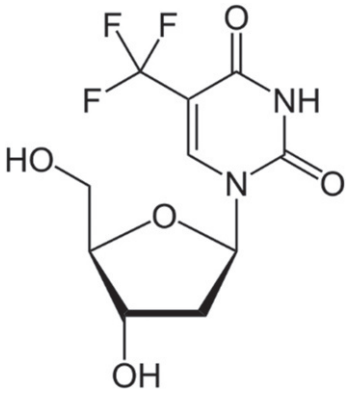


Fig. 15-37 *Structure de la trifluorothymidine.*

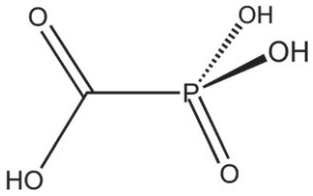


Fig. 15-38 *Structure du foscarnet.*

FOSCARNET

Le foscarnet (fig. 15-38) est un agent antiviral à large spectre qui inhibe in vitro, à des concentrations n'affectant pas la croissance cellulaire normale, tous les virus humains connus du groupe herpès HSV-1 et HSV-2, HHV-6, VZV, EBV et CMV, en particulier les souches HSV mutantes présentant un déficit en thymidine kinase (TK), et certains rétrovirus, y compris le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Le foscarnet exerce son activité antivirale par inhibition directe de l'ADN polymérase virale spécifique et de la transcriptase inverse.

Le foscarnet ne nécessite pas d'activation (phosphorylation) par la TK ou d'autres kinases. Il est ainsi actif in vitro contre les virus HSV mutants déficients en TK. Les souches de CMV résistantes au ganciclovir peuvent être sensibles au foscarnet.

L'AMM du foscarnet (Foscavir®) reconnaît, comme indication ophtalmologique, le traitement des infections disséminées à CMV au cours du sida, notamment les infections rétiniennes.

La posologie du foscarnet doit être adaptée à l'état de la fonction rénale et une hydratation par perfusion doit être associée au traitement.

INFECTIONS À CMV CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DU SIDA

En traitement d'attaque, le foscarnet est administré à la dose de 180 mg/kg/J en 2 ou 3 perfusions espacées de 12 ou 8 heures, d'une heure au minimum chacune (60 à 90 minutes), et associées impérativement à une hydratation.

En cas de rétinite à CMV, un traitement d'entretien est institué après cicatrisation ou après 2 à 3 semaines de traitement d'attaque. Le foscarnet est administré en une perfusion journalière d'environ 2 heures, à la posologie de 90 à 120 mg/kg, 7 jours par semaine, associé à l'hydratation.

Ces posologies sont à moduler suivant l'état de la fonction rénale. Si la rétinite progresse au cours du traitement d'entretien, le patient doit être soumis à nouveau au traitement d'attaque.

INFECTIONS À HSV

En traitement d'attaque, le foscarnet est administré pendant 2 ou 3 semaines ou jusqu'à cicatrisation des lésions. La dose habituelle est de 80 mg/kg/j en deux perfusions sur une heure au minimum chacune chez les patients à fonction rénale normale. En cas de réponse jugée insuffisante, cette dose peut être portée à 120 mg/kg/j habituellement en trois perfusions. La posologie doit être adaptée à l'état de la fonction rénale. Le traitement doit être associé à une hydratation.

SURVEILLANCE DES EFFETS INDÉSIRABLES

Une atteinte rénale pouvant survenir durant l'administration de Foscavir®, il est impératif de contrôler la créatinine sérique tous les 2 jours en traitement d'attaque et une fois par semaine en traitement d'entretien. Un ajustement des posologies est à prévoir au regard de la fonction rénale. Il est recommandé de maintenir une hydratation adéquate chez tous les patients.

Parmi les effets indésirables les plus fréquents, on retrouve : anémie, agranulocytose, perte d'appétit, fatigue, fièvre, hypokaliémie, hypocalcémie, hypomagnésémie, vertiges, céphalées, troubles digestifs, etc.

■ LÉTERMOVIR

Le létermovir (Prevymis®) (fig. 15-39) inhibe le complexe terminase de l'ADN du CMV, indispensable au clivage et à l'assemblage de l'ADN viral des descendants.

Le létermovir affecte la formation d'unités génomiques de bonne longueur et interfère avec la maturation des virions.

Ses indications sont limitées à la prophylaxie de la réactivation du CMV et de la maladie à CMV chez les adultes séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques.

Il n'y a donc pas, à proprement parler, d'indication ophtalmologique pour ce médicament.

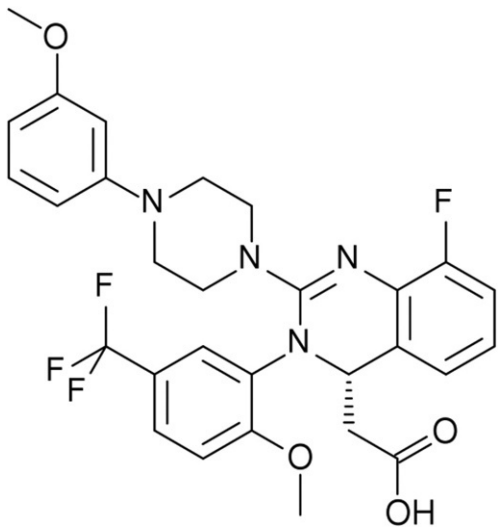


Fig. 15-39 ***Structure du létermovir.***

Médicaments antiviraux utilisés pour les infections virales du segment antérieur

■ PRINCIPAUX ESSAIS CLINIQUES

Avant la découverte d'agents antiviraux spécifiques, les ophtalmologistes ne pouvaient traiter les kératites à HSV qu'avec des approches chirurgicales ou au moyen d'antiseptiques peu efficaces sur ces infections souvent pénétrantes.

L'arrivée, en 1962, de l'idoxuridine, a constitué le franchissement d'une étape clé dans l'approche pharmacologique des kératites herpétiques [163]. D'autres antiviraux tels que la trifluridine, la vidarabine et l'aciclovir, principalement dans le traitement de la kératite épithéliale à HSV, ont été mis sur le marché avec d'inégales réussites. Les traitements de la kératite à HSV ont évolué en même temps que la qualité des essais cliniques, validant leur emploi et définissant les conditions optimales de leur prescription, de la surveillance de leurs effets et de la prévention de leur toxicité [164].

- L'essai HEDS-I[1] incluait les kératites herpétiques stromales sans stéroïdes (HEDS-SKN) : 102 kératites herpétiques stromales également traitées avec des stéroïdes (HEDS-SKS), et les uvéites herpétiques recevant des stéroïdes topiques (HEDS-IRT).
- L'essai HEDS-II a permis d'étudier le traitement des kératites herpétiques épithéliales (HEDS-EKT) et de leur prévention par l'acyclovir (HEDS-APT).
- Une troisième étude, *Ocular HSV Recurrence Factor Study* (HEDS-RFS), était fondée sur un questionnaire visant à étudier les facteurs déclenchants de la récidive.

Les essais HEDS ont constitué une base d'*evidence-based medicine* qui a permis la publication, en 2014, de « *Guidelines* » pour le traitement des pathologies oculaires à herpès simplex [165].

■ TRAITEMENT DE LA KÉRATITE ÉPITHÉLIALE À HSV

L'utilisation d'un antiviral pour traiter la kératite épithéliale à HSV est soutenue par des décennies de données d'essais cliniques. Aux États-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) a approuvé l'utilisation de :

- trois présentations locales :
  - trifluridine, solution à 1 % ;
  - ganciclovir, gel à 0,15 % ;
  - aciclovir, pommade à 3 %.
- trois médicaments destinés à une administration systémique :
  - aciclovir ;
  - ganciclovir ;
  - famciclovir.

Les traitements par l'idoxuridine et la vidarabine ne sont plus disponibles. De la même manière, pour le traitement des

[1] HEDSG - Herpetic Eye Disease Study Group, Herpetic Eye Disease Study I (HEDS-I) National Institutes of Health and U.S. National Library of Medicine Website ; 1999, https://clinicaltrials.gov/ct2/ show/NCT00000138.

kératites herpétiques, le valganciclovir oral, le foscarnet et le cidofovir ne sont plus utilisés. Cela s'explique par l'observation de l'efficacité des traitements antiviraux plus récents pour la kératite épithéliale à HSV qu'il a été possible de mettre à profit grâce à une mise à jour de la revue systématique Cochrane et à la méta-analyse afférente, qui comprenait 137 études randomisées impliquant 8333 yeux [166]. Pris dans leur ensemble, les essais disponibles suggèrent que la trifluridine, l'aciclovir et le ganciclovir ne sont pas inférieurs les uns aux autres dans le traitement de la kératite épithéliale à HSV. L'utilisation hors AMM d'antiviraux oraux, qui sont au moins aussi efficaces que leurs homologues topiques, est par ailleurs préférée par de nombreux spécialistes de la cornée [167].

L'aciclovir par voie orale est l'antiviral le plus couramment utilisé pour les kératites à HSV. Il offre une bonne pénétration épithéliale et est bien toléré. En revanche, les antiviraux « locaux » sont limités par une faible biodisponibilité intraoculaire, les effets secondaires liés à une toxicité sur la surface oculaire, des réponses allergiques et une possible sténose du canal lacrymal.

Il n'est pas inutile de rappeler que les corticoïdes sont contre-indiqués dans le traitement de la kératite épithéliale à HSV, et leur utilisation inconsidérée peut avoir des très sévères conséquences, avec la conversion d'un ulcère épithélial « dendritique » en un ulcère « en carte de géographie ».

TRAITEMENT DE LA KÉRATITE STROMALE À HSV

Le traitement de référence de la kératite stromale à HSV est l'utilisation d'un antiviral par voie orale en association avec un corticoïde topique. Mais l'intérêt de l'aciclovir oral par rapport à l'association corticoïdes topiques et trifluridine n'a pas été significatif, lors de l'évaluation clinique au-delà de la 10e semaine.

La kératite strictement stromale (épithélium intact) peut être traitée par de petites doses d'antiviral, tandis que l'extension de la maladie nécessite souvent des doses thérapeutiques plus élevées dès les premiers stades. Historiquement, le rôle des corticoïdes topiques a été controversé. L'introduction des corticoïdes en ophtalmologie dans les années 1950 a conduit à deux écoles de pensée opposées concernant leur utilisation dans la maladie oculaire herpétique, que d'aucuns ont résumé sous le terme de « guerre des stéroïdes » [168]. L'école de la Côte Ouest menée par Thygeson et Hogan à la Fondation Proctor et à l'Université de Californie (San Francisco), a exprimé de grandes réserves concernant l'utilisation de corticoïdes pour toute indication impliquant une kératite à HSV. En revanche, l'école de la Côte Est, dirigée par Kaufman, Laibson et Pavan-Langston, entre autres, préconisait leur utilisation dans certaines circonstances, y compris la maladie stromale et endothéliale du HSV.

Le manque de clarté a conduit au lancement de l'essai HEDSSKN, qui a débuté en 1989. Cet essai a randomisé 106 patients atteints de kératite stromale à HSV, tous traités au départ par trifluridine topique, après quoi fut ajouté(e) soit de la prednisolone à 1 % à dose décroissante, soit un placebo, sur une période de 10 semaines. Plus de 90 % des participants avaient une kératite sans ulcération épithéliale. À la fin de l'essai, on observait un échec thérapeutique pour 26 % des malades du groupe corticoïdes et pour 73 % dans le groupe placebo, avec de meilleures performances dans le groupe corticoïdes en matière de durée d'efficacité. Ces résultats sans équivoque, obtenus au cours d'une analyse intermédiaire, ont conduit, pour des raisons éthiques, à l'interruption anticipée de l'essai.

TRAITEMENT DE LA KÉRATITE ENDOTHÉLIALE À HSV

La kératite endothéliale à HSV est relativement rare et n'a pas été directement abordée par les essais HEDS. Les études incluent un nombre restreint de patients. Trois essais randomisés ont montré que, chez les patients traités avec 3 % d'aciclovir topique au départ, l'ajout de bétaméthasone topique à des concentrations allant de 0,01 % à 0,1 % a entraîné une résolution plus rapide par rapport avec l'ajout d'un placebo [169]. Un autre essai « en ouvert » a démontré que l'aciclovir oral ou topique, additionné de prednisolone topique à 0,05 %, permet d'obtenir une cicatrisation en 3 à 4 semaines, avec une meilleure efficacité fonctionnelle dans la branche traitée par aciclovir par voie orale [170], ce qui soutient la combinaison d'un antiviral par voie orale et d'un collyre corticoïde pour la prise en charge de la kératite endothéliale à HSV.

Les antiviraux administrés par voie orale pénètrent utilement l'humeur aqueuse à des niveaux thérapeutiques, et les médicaments antiviraux présentant un bon indice de pénétration dans la chambre antérieure sont préférables, ce qui est le cas de l'aciclovir [171].

PROPHYLAXIE DE LA KÉRATITE À HSV

Deux volets des essais HEDS ont abordé la question de la prophylaxie contre la récidive de la kératite à HSV.

Dans l'étude HEDSEKT, 287 patients atteints de kératite épithéliale aiguë à HSV ont été traités avec de la trifluridine topique au départ et randomisés avec, dans un bras, 3 semaines d'aciclovir oral concomitant (400 mg 5 fois par jour) et, dans l'autre, un placebo. À la fin d'un suivi de 12 mois, aucune différence n'a été observée entre les groupes, ce qui a démontré que l'aciclovir oral administré brièvement lors d'un épisode de kératite épithéliale à HSV n'empêche pas, plus tard, la formation d'une kératite stromale.

L'étude HEDS-APT a inclus 703 patients ayant des antécédents de kératite à HSV dans l'année précédente, chez lesquels on a administré pendant 12 mois une prophylaxie orale d'acyclovir (400 mg) ou de placebo 2 fois par jour. Tous les participants ont été suivis pendant 6 mois après l'arrêt du traitement, résultant en une durée totale d'essai de 18 mois [172]. Les participants traités par aciclovir par voie orale avaient une probabilité cumulée de récidive oculaire du HSV significativement réduite (mais pas abolie) par rapport au groupe placebo. L'avantage de l'aciclovir par voie orale était spécifique à la kératite stromale. Les données existantes suggèrent que la prophylaxie par voie orale devrait être poursuivie au long cours pour les patients à haut risque. Il est également raisonnable de prescrire une prophylaxie antivirale orale aux patients avant une chirurgie oculaire programmée, y compris réfractive, chaque fois qu'il y a des antécédents connus de kératite à HSV.

MODALITÉS D'UTILISATION DES MÉDICAMENTS

Ces modalités sont indiquées dans le tableau 15-21.

TRAITEMENT DES RÉTINITES VIRALES

La rétinite herpétique nécrosante est une urgence thérapeutique. Le traitement médical comporte toujours un traitement antiviral, associé inconstamment à une corticothérapie et un anticoagulant. L'aciclovir est efficace sur l'HSV et le VZV.

Le foscarnet est utilisé par voie intraveineuse avec une dose de charge de 60 mg/kg toutes les 8 heures pendant 2 à 3 semaines, suivie d'un traitement d'entretien de 90 mg/kg/j. L'effet secondaire le plus redoutable est l'insuffisance rénale, qu'il convient de prévenir par une perfusion à débit lent et une hydratation abondante. Cette toxicité survient chez 25 % des patients. La créatininémie doit être surveillée régulièrement et la posologie de foscarnet doit être adaptée à la fonction rénale.

Le ganciclovir est 10 à 15 fois plus efficace que l'aciclovir contre le CMV et l'EBV, et a une action comparable contre l'HSV et le VZV. L'aciclovir à la dose de 10 mg/kg/8 h (1500 mg/m^2/j) en trois perfusions lentes ne permet pas de réduire la hyalite, ni de prévenir le risque de décollement de la rétine. Le traitement du *PORN syndrome* (syndrome de nécrose rétinienne progressive décrit pour la première fois en 1990 chez les patients immunodéprimés) est plus agressif, comportant au moins une bithérapie : aciclovir et foscarnet, aciclovir et ganciclovir ou foscarnet et ganciclovir. Le succès des injections intravitréennes de ganciclovir a été notamment rapporté au cours du *PORN syndrome* [174].

En l'absence de régression des lésions rétiniennes sous aciclovir, il convient de modifier le traitement et/ou d'associer l'aciclovir à des antiviraux plus puissants tels que le foscarnet et/ou le ganciclovir. En effet, d'une part, ces molécules sont actives sur le CMV, ce qui permet une couverture efficace dans l'attente des résultats de la PCR et, d'autre part, la vision sera d'autant mieux préservée que le traitement agressif est débuté précocement en cas de nécrose étendue. Une combinaison de médicaments antiviraux est également justifiée chez les patients immunodéprimés, d'autant plus que la résistance à l'aciclovir n'est pas rare sur ce terrain.

Tableau 15-21 – Modalités d'utilisation des médicaments pour les infections virales du segment antérieur.

DCI	Modalités d'utilisation	Remarques
Aciclovir Administration locale	Aciclovir pommade à 3 %, 5 fois par jour pendant une semaine, puis 3 fois par jour pendant une autre semaine [166]	Des résistances peuvent se développer chez des patients immunodéprimés [173]
Aciclovir Administration systémique	Aciclovir 400 mg par voie orale, 5 fois par jour pendant 7 à 10 jours	Aussi efficace que par voie topique. Bien toléré mais nécessite une fonction rénale normale
Ganciclovir Administration locale	Ganciclovir 0,15 %, 5 fois par jour Jusqu'à cicatrisation de l'ulcère, puis 3 fois par jour pendant 7 jours	Aussi intéressant que l'aciclovir forme topique dans le traitement de la kératite épithéliale à herpès simplex
Trifluridine	Trifluridine 1 % solution, 4 à 8 fois par jour	Médicament de première ligne aux États-Unis. Aussi efficace que l'aciclovir par voie topique

Critères de gravité justifiant un traitement antiviral intensif (foscarnet IV + injection intravitréenne de ganciclovir)

- Terrain : immunodépression liée, ou non, au VIH
- Forme de rétinite : *PORN syndrome*, nécrose rétinienne progressive, atteinte bilatérale d'emblée
- Caractère monophtalme
- Extension de la rétinite :
  - atteinte de plus de deux quadrants
  - atteinte du pôle postérieur
- Antécédents de rechute sous aciclovir
- Absence de réponse rapide sous aciclovir (stabilisation en 2 jours)
- Virus en cause : CMV

Présentations de médicaments antiviraux utilisables en ophtalmologie

Les formes ophtalmologiques locales et systémiques d'antiviraux commercialisées en France sont indiquées respectivement dans les tableaux 15-22 et 15-23.

Tableau 15-22 – Formes ophtalmologiques locales d'antiviraux commercialisées en France.

DCI	Spécialité pharmaceutique commercialisée en France	Dosage	Excipients à effet notoire	Autres excipients
Aciclovir	Aciclovir Agepha® 30 mg/g pom opht	30 mg/g		Vaseline blanche
Ganciclovir	Virgan® 1,5 mg/g gel ophtalmique	1,5 mg/g	Chlorure de benzalkonium	Carbomère 974 P, sorbitol, hydroxyde de sodium, eau purifiée
Trifluridine	Virophta® préparation pour collyre lyophilisat et solvant	1 %	Chlorure de benzalkonium	Acide édétique sel de Na, sodium chlorure, hyétellose, acide chlorhydrique, eau purifiée

Tableau 15-23 – Formes ophtalmologiques systémiques d'antiviraux commercialisées en France.

DCI	Nom des spécialités	Présentation	
Aciclovir	Zovirax® et génériques	Comprimés	200 mg
			800 mg
		Suspension buvable	Flacon 200 mg/5 ml
			Flacon 800 mg/10 ml
		Poudre pour solution injectable IV	250 mg
			500 mg
Famciclovir	Oravir®	Comprimés pelliculés	125 mg
			500 mg
Foscarnet	Foscavir® et génériques	Solution pour perfusion	24 mg/ml
			6 g/250 ml
Ganciclovir	Cymevan® et génériques	Poudre pour solution injectable	500 mg
Létermovir	Prevymis® et génériques	Comprimés pelliculés	240 mg
			480 mg
		Solution à diluer pour perfusion	240 mg
			480 mg
Valaciclovir	Zelitrex® et génériques	Comprimés pelliculés	500 mg
Valganciclovir	Rovalcyte® et génériques	Comprimés pelliculés	450 mg
		Poudre pour solution injectable	50 mg/ml

15.4. Antiparasitaires

F. Chast, S. Charles-Weber

Introduction

Les parasites susceptibles d'être à l'origine d'une manifestation ophtalmique sont très divers. On peut les classer en fonction de leur rattachement zoologique : protozoaires, vers (helminthes) divisés en nématodes (vers ronds), cestodes (vers plats segmentés), trématodes, vers plats non segmentés, et arthropodes (insectes) (tableau 15-24).

On peut également différencier les parasitoses rencontrées par l'ophtalmologiste, en :

- endoparasites qui impliquent des parasites vivant au sein des tissus oculaires : amibiase, toxoplasmose, onchocercose, filariose, toxocarose, myiase, thélaziose ;
- et ectoparasites, qui impliquent des parasites vivant à la surface des tissus oculaires : *Demodex*, phtiriasis.

Médicaments des kératites amibiennes

Présentation générale

Kératite amibienne

L'amibe responsable de la majorité des kératites amibiennes appartient au genre *Acanthamoeba*, protozoaire saprophyte et ubiquitaire qui se caractérise par l'existence de deux états susceptibles d'être retrouvés au niveau de la cornée : la forme végétative, trophozoïte, capable de se déplacer, et la forme kystique, très résistante.

Acanthamoeba est une amibe commune que l'on trouve dans de nombreuses niches environnementales et qui peut être isolée des plans d'eau, des instruments chirurgicaux, des unités de

Tableau 15-24 – Classes de parasites pouvant être à l'origine de manifestations ophtalmologiques.

Protozoaires	Helminthes			Arthropodes
	Nématodes	Cestodes	Trématodes	
Acanthamœbiase Microsporidiose Leishmaniose Trypanosomiases Giardiase Paludisme Toxoplasmose	Filarioses Onchocercose Loase Dirofilariose Toxocarose Baylisascaridiose Angiostrongyloïdose Thélaziose Trichinose Gnathostomiase Dracunculose	Cysticercose Échinococcose Sparganose Cœnuriase	Fascioliase Schistosomiase Alariase Philophthalmose	Phtiriase Ophthalmomyiase *Demodex*

dialyse, des lésions cutanées et des lentilles de contact [175]. Ces organismes sont considérés comme un parasite émergent principalement en raison de la difficulté de traiter les infections liées à ces parasites.

Acanthamoeba a la capacité de provoquer des infections graves chez les individus tant immunocompétents qu'immunodéprimés. En ophtalmologie, on redoute les kératites amibiennes susceptibles de survenir chez des individus en bon état général, en particulier chez les porteurs de lentilles de contact [176]. Dans les pays européens, 96 % des kératites amibiennes sont diagnostiquées chez des porteurs de ces lentilles.

La kératite amibienne est une infection rare de la cornée qui, si elle n'est pas diagnostiquée et traitée correctement, peut être une maladie menaçant la fonction visuelle. Bien que plus rare que les kératites bactériennes ou virales, elle présente divers défis, notamment en termes de diagnostic précoce et de traitement approprié.

Le genre *Acanthamoeba* est actuellement divisé 22 génotypes différents (T1-T22) sur la base du typage des gènes de l'ARNr 18s. Le génotype causal le plus fréquent est T4, avec les espèces *A. castellani* et *A. polyphaga*. Le génotypage *Acanthamoeba* est important car les différents génotypes présentent des variations dans la présentation clinique et la réponse au traitement médical [177]. Une fois dans l'œil, les amibes se nourrissent des kératocytes avec invasion et destruction du stroma cornéen. Étant donné que la kératite amibienne est une infection cornéenne relativement rare, elle n'est souvent ni diagnostiquée, ni traitée pendant de longues périodes, ce qui conduit à l'institution retardée des traitements appropriés avec des résultats fonctionnels défavorables.

MÉDICAMENTS

Les amibes du genre *Acanthamoeba* peuvent exister sous forme de trophozoïtes mobiles ou sous forme de kystes dormants, très résistant aux médicaments. Les biguanides et les diamidines aromatiques sont les agents antimicrobiens les plus efficaces pour tuer l'agent pathogène, mais ils doivent être administrés de manière concomitante pour surmonter la résistance habituelle aux antiparasitaires. La néomycine, un antibiotique à large spectre, est également bénéfique, mais lorsqu'elle est administrée en association avec les médicaments antiparasitaires plutôt que seule, car elle limite le substrat nutritif bactérien des amibes. Le traitement est généralement administré sous forme de collyres, administrés toutes les heures pendant les premiers jours du traitement. La durée minimale de traitement est de 3 à 4 semaines, la fréquence d'administration diminuant à une goutte toutes les 3 heures après les premiers jours. De nombreux auteurs recommandent de poursuivre le traitement pendant plusieurs mois voire un an, pour éviter une réinfection ou une recrudescence de la maladie [178].

Tableau 15-25 – Médicaments pour le traitement de la kératite amibienne.

Famille chimique	Mécanisme d'action	Exemples de médicaments
Biguanides	Inhibition des fonctions membranaires	PHMB Chlorhexidine
Diamidines	Inhibition de la réplication de l'ADN	Propamidine Hexamidine
Imidazolés	Dégradation de la paroi cellulaire	Clotrimazole Fluconazole Kétoconazole
Aminosides	Inhibition de la synthèse des protéines	Néomycine Paromomycine

L'élimination de l'infection est actuellement un véritable défi en raison de la présentation clinicobiologique habituellement d'emblée résistante de la forme kystique d'*Acanthamoeba*. De plus, la nature du tissu cornéen est peu propice à une bonne pénétration des médicaments. Il est important de noter qu'une caractéristique fréquente de la kératite amibienne est que l'inflammation s'aggrave initialement après le début du traitement avant de s'améliorer selon un mécanisme non éclairci, mais qui pourrait être causé par la toxicité locale soit des médicaments administrés, soit, plus vraisemblablement, par les antigènes libérés par les organismes ciblés, en cours de lyse sous l'effet des antiparasitaires.

Aucun médicament disponible dans le commerce ne possède actuellement d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de la kératite amibienne. Les principaux biocides utilisés pour traiter la kératite amibienne sont les dérivés de biguanide et de diamidines, mais aussi des antifongiques et antibiotiques qui peuvent exercer également une activité antiparasitaire ou y contribuer (tableau 15-25).

C'est la raison pour laquelle l'information des patients doit porter, d'une part, sur les mesures de prévention (hygiène des lentilles cornéennes) et, d'autre part, en cas de kératite avérée, sur l'importance de la persévérance des gestes thérapeutiques.

■ BIGUANIDES

Les biguanides sont des agents antimicrobiens utiles car ils peuvent tuer les deux formes d'*Acanthamoeba*, les trophozoïtes et les kystes. Les molécules chargées positivement se lient et pénètrent dans les amibes, et augmentent la perméabilité de la membrane cytoplasmique entraînant la mort de l'agent pathogène.

Les deux composés de biguanide dont l'efficacité a été prouvée de manière constante dans un traitement médicamenteux sont le polyhexaméthlyène biguanide (PHMB) et la chlorhexidine. En raison de la toxicité chimique des biocides dans les tissus cornéens, les patients sont suivis de près après le début du traitement jusqu'à ce qu'une réduction progressive de la charge parasitaire se produise. Les médicaments sont diminués en fonction de la réponse clinique et de la toxicité de la surface oculaire. Le traitement peut prendre des mois et nécessite un suivi à long terme. Les biguanides sont les biocides habituellement utilisés en monothérapie.

POLYHEXAMÉTHYLÈNE BIGUANIDE (PHMB)

Le chlorhydrate de polyhexaméthylène biguanide (PHMB) (fig. 15-40) est un polymère biocide dont l'index de polymérisation varie selon les fournisseurs de principe actif pour donner des chaînes de masse moléculaire comprise entre 500 et 6 000 Da.

C'est, à l'origine, un principe actif utilisé comme désinfectant de piscine. Le collyre de PHMB n'est pas commercialisé en France. En revanche, il est possible de l'obtenir sous la forme d'une préparation hospitalière. À une faible concentration, de 0,02 % à 0,06 %, il a une activité intéressante à l'égard des bactéries, virus, champignons et parasites. Il est particulièrement utile dans le traitement de l'amibiase cornéenne en raison de ses propriétés cysticides élevées à l'égard de plusieurs souches d'amibes.

CHLORHEXIDINE

Le gluconate ou l'acétate de chlorhexidine (fig. 15-41) présente une activité cysticide légèrement inférieure à celle du PHMB, mais peut tout de même être une alternative plus efficace au PHMB car c'est une molécule plus petite qui peut se répartir dans le stroma plus facilement.

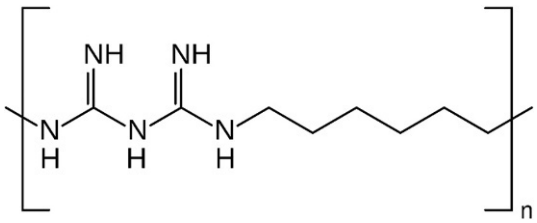


Fig. 15-40 *Structure du chlorhydrate de polyhexaméthylène biguanide (PHMB).*

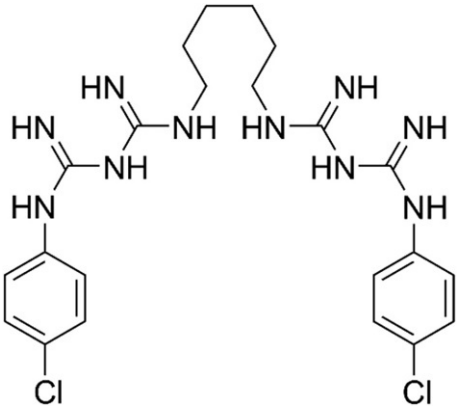


Fig. 15-41 *Structure du gluconate ou de l'acétate de chlorhexidine.*

On peut également l'utiliser en association avec une diamidine. Il semble que le PHMB et la chlorhexidine présentent moins de problèmes de toxicité que la propamidine. Les effets secondaires de ces traitements peuvent inclure une augmentation de la pression intraoculaire (PIO) et une kératopathie toxique. Cependant, par rapport à l'emploi de chlorhexidine comme antiseptique chirurgical (5 %), la dilution (250 fois moins concentrée) des préparations ophtalmiques (0,02 %) permet de minimiser le risque toxique. Une surveillance de la PIO doit toutefois être mise en place avec, le cas échéant, un traitement hypotonisant. En pratique, on prescrit l'instillation d'un collyre de chlorhexidine à 0,02 %. Le collyre est instillé toutes les heures, jour et nuit pendant les deux à trois premiers jours. Après les premières 72 heures, les collyres sont généralement prescrits toutes les heures à l'éveil pendant des semaines supplémentaires, puis 4 fois par jour.

Un essai contrôlé randomisé comparant les monothérapies par PHMB ou chlorhexidine dans la kératite amibienne suggère que les deux biguanides sont aussi efficaces en monothérapie. Bien que la chlorhexidine ait montré un pourcentage légèrement plus élevé de guérisons et une amélioration de l'acuité visuelle par rapport au PHMB, les différences ne sont pas statistiquement significatives. Le traitement combiné des biguanides et des diamidines est couramment utilisé pour éviter les infections résistantes et persistantes. En outre, les schémas thérapeutiques antimicrobiens fondés sur l'administration concomitante des deux biguanides et une augmentation de la concentration du médicament à 0,04 % ou 0,06 % sont des modalités de traitement alternatives pour les cas résistants et ne répondant pas [179]. Une synergie entre le PHMB et la chlorhexidine entraîne une perte de viabilité kystique avec une toxicité minimale pour les cellules endothéliales humaines.

DIAMIDINES AROMATIQUES

Les dérivés de la diamidine, c'est-à-dire la propamidine et l'iséthionate d'hexamidine, sont souvent utilisés pour traiter la kératite amibienne en association avec des biguanides pour éviter la survenue de résistances. L'un des mécanismes d'action des diamidines aromatiques implique probablement la liaison à l'ADN du parasite qui se traduirait par une inhibition de sa croissance.

PROPAMIDINE

La propamidine (Brolène®) (fig. 15-42) a été l'un des premiers médicaments découverts pour le traitement de la kératite amibienne et a donc fait partie de diverses combinaisons thérapeutiques proposées. C'est un médicament non commercialisé en France dont la prescription nécessite une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative.

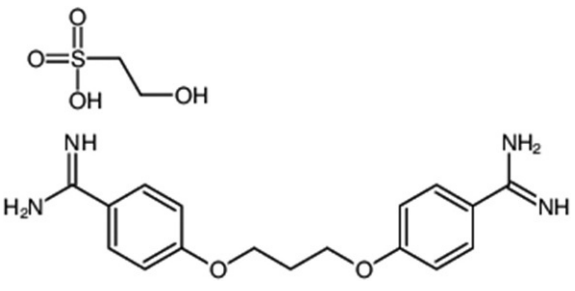


Fig. 15-42 *Structure de la propamidine.*

La propamidine a été administrée avec succès pour traiter la kératite amibienne en association avec des médicaments antifongiques tels que le miconazole topique à 1 % et l'itraconazole par voie orale [180, 181]. La propamidine s'avère être la diamidine aromatique la plus efficace, mais il existe de nombreux travaux rapportant une résistance d'*Acanthamoeba* à la propamidine ; c'est pourquoi le traitement de référence consiste à prescrire simultanément un biguanide [182].

HEXAMIDINE

L'hexamidine (Désomédine®) (fig. 15-43) est commercialisée en France, mais son AMM n'inclut pas le traitement des kératites amibiennes. En pratique, on prescrit l'instillation d'un collyre de diamidine : soit la propamidine à 0,1 %, soit l'hexamidine à 0,1 %.

Comme pour les biguanides, le collyre est instillé toutes les heures, jour et nuit pendant les deux à trois premiers jours. Après les premières 72 heures, le collyre est généralement administré toutes les heures pendant les heures d'éveil durant les 4 à 6 semaines suivantes, puis 4 fois par jour pendant 9 à 12 mois.

ANTIBIOTIQUES ANTI-AMIBIENS – NÉOMYCINE

La néomycine (fig. 15-44) est un aminoside proche de la gentamicine. Elle peut éliminer la forme trophozoïte d'*Acanthamoeba*, mais n'a pas une activité cysticide suffisante pour justifier son emploi en monothérapie. Elle est donc associée aux autres médicaments anti-amibiens mentionnés précédemment.

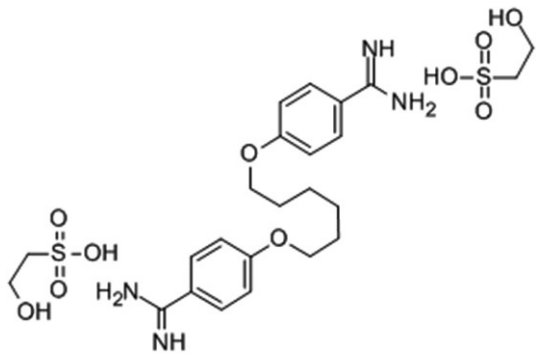


Fig. 15-43 ***Structure de l'hexamidine (di-iséthionate).***

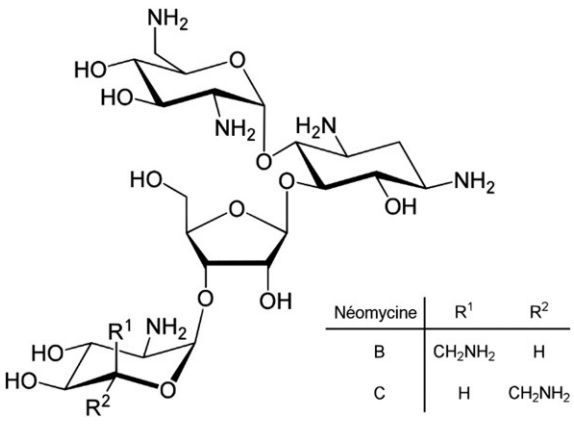


Fig. 15-44 ***Structure de la néomycine.***

La néomycine ne peut pas être utilisée seule car elle peut favoriser la résistance des kystes [180].

L'utilisation de la néomycine dans une « trithérapie » comme avec la propamidine et la dibromopropamidine a permis la guérison de nombreux patients atteints de kératite amibienne [183]. En effet, la néomycine a un effet indirect sur *Acanthamoeba* en diminuant les sources nutritionnelles bactériennes des trophozoïtes et en prévenant la surinfection bactérienne.

STÉROÏDES

L'utilisation de corticoïdes pour diminuer l'inflammation intense qui se produit dans la kératite amibienne est controversée en raison de l'inconvénient de favoriser potentiellement l'enkystement et l'augmentation des trophozoïtes. Cependant, une étude rapporte qu'il n'y aurait pas de corrélation forte entre le début de la corticothérapie locale en complément des antiparasitaires et l'aggravation de l'évolution de la maladie [184].

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS

On peut préférer aux corticoïdes, immunosuppresseurs, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), pris par voie orale (flurbiprofène 50 à 100 mg), 2 à 3 fois par jour, ou par voie oculaire comme le flurbiprofène 0,12 mg/0,4 ml (Ocufen®), ou l'indométacine à 0,1 % (Indocollyre®). Le flurbiprofène est un médicament anti-inflammatoire qui peut également agir comme analgésique et mydriatique [185].

CHIRURGIE

Si le traitement par les biguanides et les diamidines échoue [186] et que l'infection a progressé à un stade avancé, alors une transplantation cornéenne ou diverses kératoplasties peuvent constituer un traitement de recours. Une kératoplastie lamellaire antérieure profonde a été suggérée comme la meilleure option chirurgicale pour les patients atteints de kératite amibienne afin d'éviter l'invasion intraoculaire par des agents pathogènes en raison de sa nature non pénétrante [181]. La cryothérapie cornéenne et la greffe de membrane amniotique sont d'autres options en cas d'échec des traitements topiques. La kératoplastie est particulièrement utile pour les patients qui souffrent d'une perte de vision due soit à la destruction stromale avancée induite par une infection incontrôlée, soit à des cicatrices cornéennes après l'éradication médicale de l'infection.

APPROCHES « ALTERNATIVES »

Alors que la chlorhexidine, le PMHB et la propamidine sont actuellement les agents recommandés pour le traitement de la kératite amibienne, quelques travaux rapportent l'intérêt de la réticulation du collagène à l'aide de riboflavine et de lumière UV comme stratégie d'appoint efficace pour le traitement topique conventionnel [187]. Il est possible que les réactions photochimiques ainsi effectuées stabilisent le collagène et préviennent d'autres lésions tissulaires en empêchant la reproduction des kystes pathogènes [187].

Les plantes sont également des agents thérapeutiques potentiels. Il existe des rapports d'au moins dix plantes médicinales différentes ayant une activité trophozoïticide et cysticide élevée sans toxicité pour les kératocytes humains.

HUILE D'ARBRE À THÉ

Le genre *Melaleuca* fait partie de la famille des myrtacées riches en huile d'arbre à thé. Les huiles d'arbre à thé de *Melaleuca bracteata* et *Melaleuca alternifolia* ont des propriétés antioxydantes et antimicrobiennes grâce à la présence de terpinène-4-ol et de 1-8 cinéole, ses principaux constituants. Elles auraient démontré in vitro une efficacité importante contre les formes trophozoïte et kystique d'*Acanthamoeba*. Ainsi, l'huile d'arbre à thé pourrait être utilisée sous forme de collyres et sa bonne pénétration dans les tissus, permettrait d'attaquer à la fois les couches superficielles et profondes de la cornée. Aucune étude clinique ne permet toutefois de corroborer les résultats obtenus chez l'animal.

NIGELLA SATIVA

Un extrait aqueux de *Nigella sativa* (cumin noir) a également été étudié comme traitement potentiel des patients atteints de kératite amibienne. *Nigella sativa* aurait une activité, d'une part, antioxydante, favorable à l'opsonisation et à la phagocytose d'*Acanthamoeba* [188], d'autre part, inhibitrice du biofilm bactérien et pourrait donc perturber la liaison d'*Acanthamoeba* à la cornée. Ces propriétés seraient dues à la présence de p-cymène, de thymoquinone, de carvacrol, d'α-pinène, de β-pinène et de limonène.

Conclusion

Compte tenu des difficultés de traitement de la kératite amibienne, celle-ci est considérée comme maladie orpheline et des programmes internationaux tentent de renforcer la recherche de nouveaux traitements. Parmi les approches possibles, figurent la réorientation d'anciens médicaments, ce qui peut conduire à effectuer un criblage phénotypique de molécules déjà connues[2]. De récents travaux ont mis en évidence (in vitro) de puissants inhibiteurs (IC50 < 1 M) à l'égard de certaines amibes. On espère beaucoup de ces études pour que des médicaments plus efficaces que ceux qui sont actuellement utilisés puissent être développés et mis sur le marché.

Règles d'or

La stratégie de traitement repose sur un diagnostic rapide. Pendant les premiers jours de traitement, une véritable « guerre éclair » doit être mise en place avec :

- pendant 2 jours, PHMB + propamidine toutes 15 à 30 minutes, jour et nuit + néomycine 5 fois/j ;
- de J3 à J6, PHMB + propamidine toutes les heures pendant les heures d'éveil (6 h-24 h) + néomycine 5 fois/j ;
- de J7 à J35, toutes les 2 heures pendant les heures d'éveil (6 h–24 h) + néomycine 5 fois/j.

En cas de résistance au traitement, il est possible de changer le PHMB en chlorhexidine, ou d'augmenter la concentration (pour le PHMB à 0,06 %).

[2] Le terme « criblage à haut contenu » désigne une technologie innovante qui se fonde sur la robotisation d'un microscope optique à fluorescence et son couplage à des logiciels informatiques capables de détecter et de quantifier l'ensemble des effets biologiques (physiologiques, pathologiques) survenant en réponse à un traitement, de manière reproductible et automatisée. Ce type de criblage s'appuie sur l'utilisation de tests phénotypiques miniaturisés réalisés en microplaques, qui permettent, grâce à des marquages fluorescents (anticorps, sondes fluorescentes, etc.), de visualiser les cellules, leur noyau et toutes les structures subcellulaires telles que microtubules, actine, mitochondries, autophagosomes, endosomes, appareil de Golgi, etc., porteurs potentiels d'une réponse pharmacologique.

PRÉVENTION

La prévention de la kératite amibienne est fondée sur une bonne hygiène de l'utilisation des lentilles de contact. L'entretien des lentilles de contact est indissociable du port des lentilles à renouvellement supérieur à un jour. À chaque étape de leur utilisation, les lentilles peuvent être souillées et contaminées. Les solutions d'entretien ont pour rôle essentiel de nettoyer, de décontaminer et de conserver les lentilles pour éviter les problèmes infectieux et améliorer le confort de port. La contamination des lentilles de contact provient essentiellement des mains, des solutions d'entretien, des étuis, de l'eau et de l'environnement [189].

Médicaments de la choriorétinite toxoplasmique

TOXOPLASMOSE OCULAIRE

La toxoplasmose oculaire est causée par le parasite protozoaire intracellulaire *Toxoplasma gondii*. C'est l'une des principales causes d'uvéite infectieuse dans le monde. Après l'infection, la majorité des individus ne présentent aucun symptôme, mais il a été constaté que des atteintes, telles que l'immunosuppression ou une maladie congénitale, pouvaient entraîner une maladie grave.

La toxoplasmose oculaire se présente typiquement sous la forme d'une uvéite postérieure avec une lésion de la choriorétine et du vitré. Pendant la grossesse, l'infection primaire peut entraîner plusieurs complications graves, notamment la mort du fœtus, des malformations congénitales ou, à des stades plus avancés de la gestation, des infections plus légères des tissus neuronaux (par exemple le cerveau ou la rétine). L'approche thérapeutique de la toxoplasmose oculaire se concentre principalement sur la forme acquise de la maladie après la naissance.

Le traitement de la toxoplasmose oculaire repose sur l'individualisation de la prise en charge. La décision de débuter un traitement en cas de rétinochoroïdite active repose sur plusieurs paramètres. Certains des plus importants sont les suivants :

- statut immunitaire des patients ;
- caractéristiques de la lésion (emplacement et taille) ;
- acuité visuelle ;
- réaction cellulaire vitréenne (hyalite) ;
- œdème maculaire ;
- œdème du disque optique ;
- occlusion vasculaire ;
- effets indésirables possibles des médicaments disponibles ;
- autres paramètres (nouveau-nés, grossesse, allergies).

MÉDICAMENTS ANTITOXOPLASMIQUES

Le traitement de la toxoplasmose oculaire comprend à la fois des médicaments antimicrobiens et des corticoïdes (topiques et oraux), et doit être maintenu pendant 4 à 6 semaines. L'objectif principal du traitement antimicrobien au stade de la rétinite active est de contrôler la multiplication des parasites.

Il repose sur diverses bithérapies standard :

- la pyriméthamine (Malocide®) entraîne une carence en acide folique avec anémie mégaloblastique, et parfois

granulopénie et thrombopénie, et la sulfadiazine (Adiazine®) peut revêtir un risque sévère d'allergie cutanée, de thrombopénie, d'anémie hémolytique immuno-allergique, d'aplasie médullaire ;
• la sulfadiazine peut être remplacée par la clindamycine (Clindamycine®) en cas d'allergie ;
• l'azithromycine (Zythromax®) représente une alternative malgré l'absence de reconnaissance de l'AMM dans cette indication [190] ;
• la spiramycine (Rovamycine®) est également une alternative bien supportée par la femme enceinte ;
• il est possible d'associer pyriméthamine et azithromycine avec une supplémentation en acide folinique (Lederfoline®) qui s'oppose aux inhibiteurs de la dihydrofolate réductase ;
• en cas d'inflammation oculaire, l'utilisation des corticoïdes systématiques est à envisager [191].

Les options thérapeutiques pour le traitement de la toxoplasmose sont indiquées dans le tableau 15-26.

PRÉVENTION DE LA TOXOPLASMOSE

La femme enceinte et l'immunodéprimé doivent veiller à :
• bien se laver les mains avant de passer à table ;
• ne manger que de la viande bien cuite et éviter la charcuterie à base de viande crue. À noter que la congélation pendant au moins 72 heures détruit les kystes parasitaires ;
• lors des manipulations de viande crue, de la terre ou des légumes souillés de terre, ne pas se toucher la bouche ou les yeux et se laver ensuite soigneusement les mains ;
• laver soigneusement fruits et légumes avant consommation ;
• porter des gants pour jardiner ;
• éviter tout contact avec du matériel ayant pu être contaminé par des matières fécales de chat ;
• si l'on possède un chat, il est préférable de ne pas le nourrir de viande crue (préférer les aliments en boîte) et de ne pas s'occuper de sa litière. Si cela est inévitable, porter des gants et les désinfecter à l'eau bouillante ;
• ne pas entreposer la litière du chat dans la cuisine.

Une sérologie par mois est réalisée chez la femme enceinte non immunisée pour déceler toute infection récente.

Médicaments de l'oncocerchose

L'onchocercose est une cause majeure de cécité. Bien que l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ait réussi à réduire l'onchocercose en tant que problème de santé publique dans certaines parties de l'Afrique de l'Ouest, en 2020, il restait environ 17 millions de personnes infectées par *Onchocerca volvulus*, le parasite à l'origine de cette maladie. La maladie est

Tableau 15-26 – Options thérapeutiques pour le traitement de la toxoplasmose.

Médicament	Dose pour l'adulte	Dose pour l'enfant
Pyriméthamine	Dose de charge : 100 mg (J1) Dose d'entretien : 25 mg 2 fois par jour pendant 4 à 6 semaines	Nourrisson : 1 mg/kg 1 fois par jour pendant 1 an Enfant : – dose de charge : 2 mg/kg/jour divisés en 2 prises par jour pendant 1 à 3 jours (maximum : 100 mg/jour) – dose d'entretien : 1 mg/kg/jour divisés en 2 prises pendant 4 semaines (maximum : 25 mg/jour)
Acide folinique	15 mg par jour	5 mg tous les trois jours
Triméthoprime-sulfaméthoxazole	1 comprimé 2 fois par jour pendant 4 à 6 semaines	6 à 12 mg TMP/kg/jour divisé en 2 prises par jour
Sulfadiazine	4 g par jour divisés en 4 prises par jour (toutes les 6 h)	Toxoplasmose congénitale : – nouveau-né et enfant de moins de 2 mois : 100 mg/kg/jour divisés en 4 administrations – enfant de plus de 2 mois : 25 à 50 mg/kg/prise 4 fois par jour Toxoplasmose chez l'enfant de plus de 2 mois : – dose de charge : 75 mg/kg – dose d'entretien : 120-150 mg/kg/jour, divisés en 4 à 6 prises par jour (maximum : 6 g/jour)
Clindamycine	150 à 450 mg/prise toutes les 6 à 8 h (maximum : 1,8 g/jour) (habituellement 300 mg toutes les 6 h)	8-25 mg/kg/jour divisés en 3 à 4 prises
Azithromycine	– Dose de charge : 1 g (J1) – Dose d'entretien : 500 mg 1 fois par jour pendant 3 semaines	Enfant de plus de 6 mois : 10 mg/kg à J1 (maximum : 500 mg/jour) suivis de 5 mg/kg/jour une fois par jour (maximum : 250 mg/jour)
Spiramycine	2 g par jour en 2 fois	– 15 kg = 750 mg – 20 kg = 1 g – 30 kg = 1,5 g
Atovaquone	750 mg toutes les 6 heures pendant 4 à 6 semaines	40 mg/kg/jour divisés en deux prises par jour (maximum : 1500 mg/jour)
Tétracycline	– Dose de charge : 500 mg toutes les 6 h (J1) – Dose d'entretien : 250 mg 4 fois par jour pendant 4 à 6 semaines	Enfants de plus de 8 ans : 25-50 mg/kg/jour répartis toutes les 6 heures
Minocycline	100 mg toutes les 12 h sans dépasser 400 mg/24 heures pendant 4 à 6 semaines	Enfants de plus de 8 ans : traitement initial, 4 mg/kg suivis de 2 mg/kg toutes les 12 h (voies orale ou injectable)

essentiellement répartie dans 31 pays d'Afrique subsaharienne avec plus de 99 % des infections dans le monde, mais environ 20 000 personnes infectées vivent au Yémen, et 97 200 personnes vivent dans six pays d'Amérique latine [192].

La présence de bactéries intracytoplasmiques dans *O. volvulus* a été décrite pour la première fois en 1977 [193], et ces bactéries ont ensuite été identifiées comme endosymbiotiques *Wolbachia* [194]. Les réponses pro-inflammatoires chez les individus infectés par les filaires et les animaux exposés à la filaire ont indiqué que *Wolbachia* plutôt que le nématode est la cause de l'inflammation [195]. Les bactéries *Wolbachia* sont essentielles pour la pathogenèse de la kératite induite par *O. volvulus*, puisque : 1) l'inflammation cornéenne n'a pas été induite par des extraits dérivés d'*O. volvulus* appauvri de *Wolbachia* par traitement à la doxycycline des individus infectés ; et 2) les espèces filariennes apparentées contenant *Wolbachia* induisent une kératite, mais pas les espèces aposymbiotiques dépourvues de *Wolbachia* [196].

Les atteintes oculaires peuvent être localisées dans n'importe quelle partie de l'œil, mais il existe une prévalence très majoritaire de l'onchocercose cornéenne conduisant à un déficit visuel grave, la cécité pouvant survenir. La réaction inflammatoire de l'hôte aux microfilaires infiltrées déclenche des opacités cornéennes ou une kératite ponctuée qui peut se transformer en cicatrices cornéennes et en kératite sclérosante. La cécité des rivières est la deuxième cause la plus fréquente de cécité infectieuse [197].

CHIMIOTHÉRAPIE DE L'ONCHOCERCOSE

On élimine le parasite de l'onchocercose par traitement antiparasitaire des patients infectés en accompagnant cette chimiothérapie d'une antibiothérapie destinée à détruire les populations bactériennes qui « alimentent » le parasite.

SURAMINE

La suramine (Moranyl®) (fig. 15-45), mise au point dans les années 1920, a été le premier médicament utilisé contre les infections parasitaires comme les trypanosomiases ou les helminthiases. C'est un composé relativement complexe disposant d'un groupement fonctionnel urée.

La suramine, médicament micro- et macrofilaricide qui détruit l'épithélium intestinal de la filaire, est intrinsèquement dangereuse en raison de sa forte liaison aux protéines humaines, ce qui conduisait à un risque toxique sur plusieurs cibles : dermatite, diarrhée, neuropathie optique, néphrotoxicité, etc. Depuis une quarantaine d'années, plus aucun programme de contrôle de l'onchocercose ne conseille un traitement par la suramine et elle n'est plus commercialisée en France.

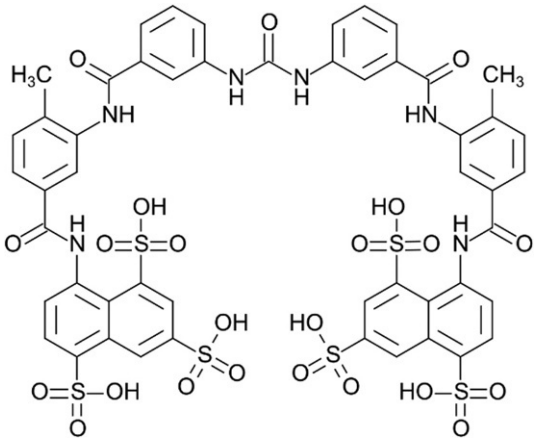


Fig. 15-45 ***Structure de la suramine.***

DIÉTHYLCARBAMAZINE

La diéthylcarbamazine (fig. 15-46) est un dérivé de la pipérazine utilisé comme traitement contre l'onchocercose depuis 1950. C'est aussi un micro- et macro-filaricide affectant le système neuromusculaire des parasites et favorisant la cytotoxicité cellulaire médiée par des facteurs immunitaires.

Indications

La diéthylcarbamazine est présentée sous forme de comprimés à 100 mg qui permettent une posologie quotidienne de 200 à 300 mg/jour. Son AMM inclut le traitement de diverses filarioses à *Wuchereria bancrofti, Brugia malayi, Brugia timori, Loa loa, Onchocerca volvulus*.

Effets indésirables

La diéthylcarbamazine peut provoquer divers effets indésirables tels que des démangeaisons et de l'urticaire (réactions à la désintégration des microfilaires), un gonflement du visage, des maux de tête, des nausées, des vomissements, de la fièvre, des douleurs articulaires et de l'anorexie.

Dans l'onchocercose (infestation par *O. volvulus*), afin de limiter la survenue de réactions consécutives à l'effet du traitement (réaction de Mazzotti – voir ci-dessous), le traitement peut être initié à faibles doses progressivement croissantes. À titre indicatif :

- 1er jour du traitement : 0,5 mg/kg de diéthylcarbamazine base en une seule prise ;
- en fonction de l'état clinique du patient, la dose peut être doublée les jours suivants jusqu'à atteindre la dose efficace de 3 mg/kg/jour, fractionnée en 2 prises par jour.

La dose efficace devra être maintenue pendant environ 10 jours. Afin d'atténuer ou d'éviter la survenue de réactions secondaires, une corticothérapie (0,5 mg/kg en équivalent prednisolone) peut être associée à la diéthylcarbamazine.

L'administration de diéthylcarbamazine chez les sujets infestés par *O. volvulus* peut entraîner, dès la première dose, une réaction inflammatoire secondaire décrite sous le nom de réaction de Mazzotti. Celle-ci est déclenchée à la suite de la mort des microfilaires et de la libération de produits de dégradation. Son intensité dépend de la dose de médicament et de la charge filarienne.

Habituellement localisées à la peau, les microfilaires peuvent s'étendre à l'œil et sont parfois graves et généralisées chez les sujets fortement infestés.

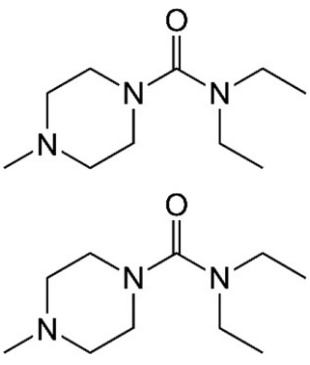


Fig. 15-46 ***Structure de la diéthylcarbamazine.***

Réaction cutanée

Dans un délai de 1 à 24 heures après l'administration sont observés : prurit, éruption urticarienne, œdème qui, selon la distribution des filaires, restent localisés ou s'étendent à l'ensemble du corps. Adénites et lymphangites douloureuses apparaissent. Les patients présentant une dermatite onchocerquienne hyper-réactive ou « Sowda » (observée en particulier au Yémen) semblent développer plus fréquemment des réactions cutanées sévères (œdème, aggravation de la dermatite, etc.) après un traitement microfilaricide.

Réaction oculaire

Lorsque des microfilaires sont contenues dans la conjonctive, la cornée ou la chambre antérieure de l'œil, on peut observer un larmoiement, une photophobie, une conjonctivite ou une iridocyclite aiguë. Un œdème au niveau de la cornée et l'élévation de la PIO chez le sujet massivement parasité peuvent exiger un traitement et une surveillance spécialisés. L'utilisation prolongée de diéthylcarbamazine est parfois associée à des altérations inflammatoires puis dégénératives du nerf optique et de la rétine, pouvant entraîner un rétrécissement du champ visuel.

Réaction générale

Hypotension orthostatique, collapsus, détresse respiratoire, vertiges, fièvre, arthralgies, myalgies et céphalées ont été décrits. Ces manifestations peuvent être intenses et persister plusieurs jours.

IVERMECTINE

L'ivermectine (Mectizan®, Stromectol®) (fig. 15-47) est une lactone macrocyclique, de la famille des avermectines, préparée à partir d'un champignon, *Streptomyces avermitilis*.

L'ivermectine est un mélange de deux molécules comprenant environ 90 % de 22,23-dihydro-avermectine (B1a) et 10 % de 22,23-dihydro-avermectine B1b.

L'ivermectine a un effet parasiticide en raison de son action inhibitrice sur la neurotransmission du système GABA-ergique dépendant des canaux chlorures/glutamate du parasite.

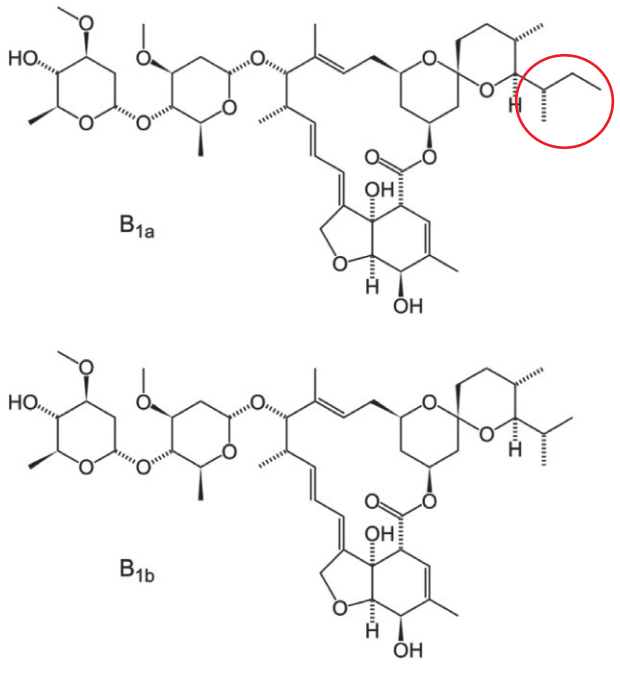


Fig. 15-47 ***Structure de l'ivermectine.***

La molécule se lie au neurotransmetteur, ce qui conduit à une paralysie et à la mort des microfilaires par atteinte neuromusculaire en raison d'un afflux d'ion chlorure et d'une hyperpolarisation de la membrane.

Elle est disponible en comprimés à 3 mg. En 2015, le prix Nobel de physiologie ou médecine a été attribué à W. Campbell (Université du Wisconsin à Madison) et S. Omura (Université Kitasato de Tokyo) pour leur découverte de l'ivermectine et de son mode d'action.

Spectre antiparasitaire

L'ivermectine démontre une activité micro- mais non macrofilaricide, bien qu'elle provoque, en traitement au long cours, la stérilité des vers femelles adultes. L'ivermectine a été introduite pour le traitement anti-filaire en 1981. Outre l'onchocercose à *O. volvulus*, l'ivermectine est un antiparasitaire à large spectre, principalement utilisé pour le traitement des autres filarioses, dont la filariose lymphatique à *Wuchereria bancrofti* et la loase à Loa loa, l'anguillulose (ou strongyloïdose) ; l'ascaridiose ; la trichocéphalose et l'oxyurose ; la *larva migrans* cutanée. Elle est également proposée pour la rosacée, la gale, etc.

Il faut toutefois noter que l'onchocercose ne fait pas partie des indications reconnues par l'AMM de l'ivermectine en France (alors que les filarioses à *Loa loa* et à *W. bancrofti* sont incluses).

Pharmacocinétique

Après son administration, l'ivermectine présente un pic moyen de concentration plasmatique du H2B1a observé environ 4 heures après administration par voie orale d'une dose unique de 12 mg en comprimé est de 46,6 (± 21,9) ng/ml.

La concentration plasmatique augmente avec l'accroissement des doses de façon globalement proportionnelle. L'ivermectine est absorbée et métabolisée dans l'organisme. On observe une excrétion presque exclusivement dans les fèces alors que moins de 1 % de la dose administrée est excrété dans les urines. Une étude in vitro réalisée sur des microsomes hépatiques humains suggère que le cytochrome P450 3A4 serait impliqué dans le métabolisme hépatique de l'ivermectine. Chez l'homme, la demi-vie plasmatique de l'ivermectine est de 12 heures environ et celle des métabolites est d'environ 3 jours.

Effets indésirables

L'ivermectine est bien tolérée. Ses effets indésirables sont rares : yeux rouges et peau sèche.

À la suite de l'administration d'ivermectine, les réactions d'hypersensibilité observées résultant de la mort des microfilaires font partie des réactions de type Mazzotti : prurit, éruption urticarienne, conjonctivite, arthralgies, myalgies (y compris myalgies abdominales), fièvre, œdème, lymphadénite, adénopathies, nausées, vomissements, diarrhée, hypotension orthostatique, vertige, tachycardie, asthénie, céphalées. Ces symptômes sont rarement sévères. Quelques cas d'exacerbation d'asthme ont été décrits. Chez ces sujets, il a également été décrit une sensation anormale dans les yeux, un œdème de la paupière, une uvéite antérieure, une conjonctivite, une limbite, une kératite et une choriorétinite ou une choroïdite. Ces manifestations, qui peuvent être dues à l'affection elle-même, ont également parfois été décrites après traitement. Elles ont rarement été sévères et ont généralement disparu sans traitement corticoïde. La survenue d'hémorragie conjonctivale a été rapportée chez des patients atteints d'onchocercose.

L'ivermectine est contre-indiquée chez les personnes co-infectées par la loase en raison du risque d'inflammation sévère qui y est associé, ce traitement pouvant entraîner des effets

indésirables chez les patients atteints à la fois d'onchocercose et de loase [198]. Des effets indésirables après un traitement par l'ivermectine ont été observés à une fréquence d'environ 9 %. Dans les campagnes de traitement de masse de la filariose menées en Afrique, il est recommandé de ne pas associer le citrate de diéthylcarbamazine à l'ivermectine.

L'option de la chimiothérapie préventive peut être envisagée comme stratégie d'élimination de l'onchocercose en traitant les populations à risque, afin d'éviter la transmission ou la morbidité [199]. Dans ce cadre, l'ivermectine est administrée une fois par an à la dose de 150 µg/kg, mais elle est de plus en plus administrée 2 fois par an [200].

La prévention des filarioses au moyen d'ivermectine n'est pas reconnue par l'AMM du médicament.

MOXIDECTINE

La moxidectine (fig. 15-48), une lactone macrocyclique de milbémycine apparentée à l'ivermectine, est utilisée depuis 1995 comme anthelminthique en médecine vétérinaire contre diverses espèces d'*Onchocerca*. Un essai a montré que les charges microfilariales cutanées étaient plus faibles après un traitement à la moxidectine qu'après un traitement à l'ivermectine.

On s'attendrait donc à ce que la moxidectine réduise la transmission du parasite entre les cycles de traitement plus que l'ivermectine ne le pourrait, accélérant ainsi les progrès vers l'élimination. La moxidectine a des effets microfilaricides et embryostatiques après une dose unique et exprime un effet macrofilaricide à des doses répétées. Plusieurs études indiquent que la moxidectine a une efficacité plus élevée que l'ivermectine [201].

Outre la moxidectine, le flubendazole et l'émodepside ont également été étudiés en tant que candidats médicaments.

ANTIBIOTIQUES

Une alternative thérapeutique est venue de la découverte du rôle de la population bactérienne du genre *Wolbachia*, symbiote très répandu dans le monde animal. Ces bactéries au mode de vie intracellulaire sont localisées au sein du cytoplasme des cellules de leurs hôtes. Elles se retrouvent en quantité importante dans l'appareil reproducteur (principalement les cellules germinales) et l'épithélium du système génital des arthropodes et nématodes. *Wolbachia* « infecte » le parasite de l'onchocercose, *O. volvulus*, ce qui a conduit, depuis 1998, à la mise en œuvre de protocoles d'antibiothérapie efficaces à l'égard de ces endobactéries [202].

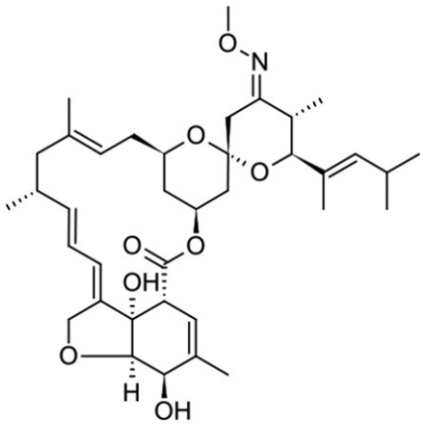


Fig. 15-48 ***Structure de la moxidectine.***

La doxycycline a été proposée pour le traitement de l'onchocercose en plus de l'ivermectine, puisque les femelles adultes sont « stérilisées » lorsque l'antibiotique éradique les *Wolbachia*. Toutefois, ce traitement au long cours est difficile en raison de la durée d'administration, des effets indésirables, et de l'impossibilité de l'administrer chez la femme enceinte et les jeunes enfants.

Il existe de nombreuses études en cours sur d'autres traitements de *Wolbachia* [203]. Un analogue de la tylosine, ABBV-4083 (TylAMac™), macrolide inhibiteur de la synthèse des protéines, entraîne une élimination de plus de 99 % de la population de *Wolbachia* 16 semaines après le début du traitement, conduisant à une clairance complète des microfilaires circulantes. Des résultats encourageants ont conduit l'ABBV-4083 vers les essais cliniques de phase II. D'autres essais sont effectués avec l'association thiénopyrimidine-quinazoline, sous le nom d'AWZ1066 et ses énantiomères AWZ1066-S et -R, sérieux candidats anti-*Wolbachia* hautement spécifiques. En outre, parmi les futures molécules candidates anti-Wolbachia-les très intéressantes, figurent les quinazolines hétérocycliques CRB417 et CRB490 [204] ainsi que des dérivés du groupe des pleuromutilines.

Médicaments des autres filarioses oculaires

LOASE

C'est une parasitose cutanéodermique, exclusivement africaine, transmise par un taon, le *chrysops*. La filaire adulte est un ver rond, blanchâtre, de 3 à 7 cm de long. Les microfilaires produites par les femelles circulent dans le sang périphérique et la filaire adulte dans les tissus sous-cutanés avec un tropisme pour les annexes de l'œil, notamment la conjonctive bulbaire et tarsale [205]. Le traitement des filarioses à *Loa loa* comprend une étape extractive au moyen d'une pince chirurgicale, puis l'instauration d'un traitement antiparasitaire par diéthylcarbamazine ou ivermectine.

DIROFILARIOSE

C'est une zoonose à transmission vectorielle causée par diverses espèces de nématodes filaires appartenant au genre *Dirofilaria*, notamment *D. repens* et *D. immitis*.

D. repens provoque généralement une atteinte sous-cutanée et oculaire chez l'homme, caractérisée par un ver migrateur (pré-) adulte qui provoque des réactions inflammatoires légères et/ou des nodules. L'infection par *D. immitis* peut entraîner une dirofilariose pulmonaire humaine avec la formation de nodules dans les artères pulmonaires et parfois sur d'autres sites ectopiques, y compris les tissus sous-cutanés, les yeux et les organes internes. Cependant, la plupart des infections dirofilariennes se résolvent avec des symptômes légers ou restent même méconnues.

L'efficacité des lactones macrocycliques actuellement utilisées en médecine vétérinaire pour prévenir les infections persistantes à *D. immitis* (ivermectine, milbémycine oxime, moxidectine et sélamectine) a été évaluée dans plusieurs études, et toutes ont été considérées comme pleinement efficaces jusqu'à l'émergence de résistances aux États-Unis [206] ; aucune résistance n'a encore été rapportée en Europe.

Médicaments de la toxocarose oculaire

La toxocarose est une anthropozoonose due à l'infestation de l'homme par des larves d'un nématode parasite des Canidés (*Toxocara canis*) ou des Félidés (*Toxocara cati*). Environ 25 % des chiens et plus de 50 % des chats sont porteurs de ces vers. Habituellement bénigne, cette parasitose a parfois des complications oculaires, souvent à type d'uvéites. C'est le sol souillé par les déjections animales qui est responsable de la contamination, et non le contact direct avec les chiens (chiots exceptés) ou les chats. La réponse inflammatoire créée par l'atteinte oculaire peut entraîner la formation d'une membrane épirétinienne, un décollement de rétine par traction et un décollement de rétine combiné traction-rhegmatogène. La neurorétinite diffuse unilatérale subaiguë est une autre infection parasitaire oculaire qui entraîne généralement une perte visuelle sévère.

■ TRAITEMENT

La toxocarose peut être soignée par la diéthylcarbamazine (Notezine®) pendant 21 jours en une ou deux cures ou le mébendazole (Vermox®). Il est, de temps en temps, nécessaire d'ajouter un corticoïde en cas d'inflammation importante.

Concernant la toxocarose exclusivement oculaire, le premier (et souvent le seul) traitement à instituer est la corticothérapie, pendant plusieurs semaines, et, seulement en cas d'échec ou d'amélioration partielle, on peut alors effectuer un traitement anthelminthique, mais il ne faut jamais associer corticoïdes et anthelminthiques simultanément : l'usage de ces médicaments doit être séquentiel, non simultané.

Dans les tableaux oculaires sévères, on peut envisager une vitrectomie en connaissant les avantages et les risques de cette technique chirurgicale.

■ PRÉVENTION

La toxocarose survient souvent chez des personnes qui ont dans leur environnement des chiens infectés, ou bien chez les enfants qui ont l'habitude de porter à la bouche leurs mains après avoir touché le sol ou remué la terre. On s'attachera à bien faire laver les mains des enfants.

Médicaments de la thélaziose

La thélaziose est une affection oculaire provoquée par *Thelazia callipaeda*, ver nématode parasite, principale cause de la thélaziose chez les humains, les chiens et les chats. Affection are en Europe, elle est plus commune en Extrême-Orient.

La parasitose se présente comme une conjonctivite, une production excessive de larmes, une détérioration de la vision, des ulcères et des abrasions de la cornée avec sensation de corps étranger, et parfois une tuméfaction granulomateuse. Le diagnostic est réalisé lorsqu'on trouve des vers adultes dans les yeux ou dans les tissus proches.

Les cas humains, encore rares en Europe occidentale, sont traités par simple élimination des vers par extraction au moyen d'une pince chirurgicale. Un traitement complémentaire par l'ivermectine peut être utile.

Médicaments de la myiase

L'ophtalmomyiase peut toucher l'œil, l'orbite et les tissus péri-orbitaires. Il s'agit d'une maladie rare classée comme externe, interne ou orbitaire selon le site d'infestation des larves [177]. L'infestation superficielle limitée des tissus oculaires externes tels que la paupière et la conjonctive est appelée ophtalmomyiase externe. Lorsque les larves envahissent profondément et migrent dans l'espace sous-rétinien, une ophtalmomyiase interne se produit.

La myiase orbitaire affecte principalement les personnes âgées, en milieu rural, en particulier celles dont la barrière muqueuse oculaire ou péri-oculaire est endommagée, par exemple en raison de traumatismes ou d'ulcères. Le trouble se manifeste principalement par des symptômes inflammatoires. L'ablation manuelle est utile pour certains patients, mais la moitié des cas nécessitent une intervention chirurgicale en raison de la pénétration profonde des larves. L'utilisation précoce de l'ivermectine peut éviter une intervention chirurgicale, et même si ce n'est pas le cas, une telle thérapie peut réduire le degré de dommages et la portée de l'intervention.

La prise en charge de la myiase orbitaire va du simple retrait manuel des « asticots » aux chirurgies plus radicales du globe et de l'orbite. Après instillation d'un anesthésique (censé anesthésier les larves), on enlève les larves une à une, à la pince, en sachant qu'il ne faut pas en oublier pour que le patient soit soulagé. Les plus difficiles à attraper sont celles qui se cachent sous la paupière supérieure, car elles vont loin dans le cul-de-sac conjonctival supérieur. Le traitement est complété par la prescription d'un collyre ou d'une pommade antibiotique [207].

Médicaments de l'infection par *Demodex*

■ TRAITEMENTS NON SPÉCIFIQUES

L'hygiène quotidienne des paupières, prescrite pour toute blépharite, présente une efficacité modérée pour limiter la prolifération des *Demodex* et améliorer les symptômes [208]. Les produits émollients facilitent dans ce cas l'ablation des croûtes présentes à la base des cils.

Les autres traitements médicamenteux des blépharites et dysfonctions meibomiennes (collyre et pommade antibiotiques, doxycycline per os) sont à adapter au tableau clinique, et à une éventuelle rosacée associée. Les corticoïdes et la ciclosporine topiques peuvent être nécessaires en cas d'atteinte cornéenne [209].

TRAITEMENTS SPÉCIFIQUES

Le but du traitement n'est pas d'éradiquer, mais de diminuer la prolifération de *Demodex*, qui recolonisera tôt ou tard les téguments [208]. La plupart des traitements proposés dans la littérature sont efficaces à des degrés variables, mais n'ont pas d'AMM dans cette indication. Quels que soient les traitements, deux cures ou plus sont le plus souvent nécessaires vu la chronicité de l'infestation et la fréquence des récidives.

De nombreux topiques ont une efficacité sur les *Demodex*, mais finalement assez peu sont disponibles en France. À noter que les *Demodex* sont résistants aux shampoings et à un grand nombre d'antiseptiques, y compris la povidone iodée à 10 % [210]. L'existence d'une pathologie inflammatoire sous-jacente explique parfois l'inefficacité de ces traitements.

Les traitements topiques à base d'huile d'arbre à thé en application locale auraient fait leur preuve [208, 211]. Cette huile essentielle dérivée de *Melaleuca alternifolia* a des propriétés démodécides liées à sa forte teneur en terpinène-4-ol, un principe actif fongicide et parasiticide. Ces produits doivent être appliqués sur le bord des cils. Ils provoquent ainsi une migration des follicules pileux des cils vers la peau, ce qui contribue à éviter l'accouplement, la ponte et l'éclosion, et conduit à la réduction du nombre de parasites [208]. Pour être efficaces, les traitements doivent être effectués quotidiennement pendant plusieurs semaines. À côté de ces préparations liquides, il existe une mousse micellaire (Steriblef®) et des lingettes destinées à l'hygiène des paupières, imprégnées d'une lotion concentrée à 2,5 % de terpinène-4-ol (Bléphademodex®) dont l'efficacité semble intéressante [212].

AUTRES TOPIQUES ET TRAITEMENTS PHYSIQUES

Une crème à l'ivermectine à 1 % (Soolantra®) est bien tolérée en application palpébrale quotidienne. Elle est indiquée dans le traitement topique des lésions inflammatoires (papulo-pustuleuses) de la rosacée chez l'adulte. Son efficacité pour le traitement des atteintes oculaires et cutanées des rosacées est désormais bien démontrée [213–215]. En revanche, bien que l'effet démodécide de l'ivermectine soit bien établi, aucune étude n'a pour l'instant relié l'effet bénéfique sur les atteintes oculaires à une diminution de la charge en *Demodex*, ni sa tolérance. Selon la sévérité, la durée du traitement peut varier de 4 semaines à 4 mois.

Les topiques à base de miel de Manuka (*Lepstotermum scoparium*, ou myrte de Nouvelle-Zélande) constituent une autre option. Ce miel a la particularité d'être particulièrement riche en méthylglyoxal, connu pour ces propriétés bactéricides et parasiticides [216]. Dans une étude récente, une amélioration significative de la charge parasitaire et des symptômes est décrite après 1 mois d'application nocturne d'une crème contenant 100 mg/kg de miel de Manuka sur les paupières d'un œil, par rapport à l'autre œil non traité [208].

Les autres traitements locaux sont, le plus souvent, prescrits sous forme de pommades à appliquer sur les cils pour « piéger » les *Demodex* dans la pommade lors de leur sortie nocturne et ainsi bloquer le cycle parasitaire, en plus de leur activité démodécide propre.

L'oxyde de mercure à 1 % en pommade ophtalmique, actif sur les *Demodex*, n'est plus disponible en France. De même, le gel à la pilocarpine à 4 % (non disponible en France) présente une bonne efficacité clinique et biologique, mais expose aux effets indésirables en cas de passage systémique. Les topiques au métronidazole ont un effet sur les symptômes, mais leur efficacité pour réduire le nombre de parasites n'a pas été évaluée [208].

La micro-exfoliation du bord libre palpébral, par application d'une brosse rotative sur le bord libre et la base des cils (BlephEx®), serait également efficace dans le traitement des démodécidoses oculaires en éliminant mécaniquement les *Demodex* et leurs œufs. Les séances doivent être répétées à des intervalles de 3 à 6 mois. Toutefois, une étude récente ne met pas en évidence de différence significative quant à la densité de *Demodex* et à l'amélioration des symptômes entre hygiène des paupières avec lingettes imbibées de terpinène-4-ol, précédée, ou non, de micro-exfoliation du bord libre palpébral [217].

La photothérapie par lumière pulsée intense (*intense pulsed light* [IPL]), utilisée pour le traitement des dysfonctionnements meibomiens, pourrait également être efficace pour lutter contre les *Demodex*. La température des parasites a ainsi été portée à 49 °C, et aucun n'a survécu.

TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES

Aucun traitement systémique n'a de supériorité par rapport aux traitements topiques les plus efficaces [208].

Le traitement systémique par ivermectine per os (Stromectol®, 200 µg/kg, soit 3 à 5 comprimés à 3 mg en une prise, à renouveler au bout de 2 à 3 semaines) peut être proposé dans les formes résistantes, ou en cas d'atteinte cutanée associée étendue [218].

Si aucun effet indésirable sévère n'a été rapporté dans le contexte des démodécidoses, d'exceptionnelles réactions sévères ont été décrites dans le traitement d'autres parasitoses (syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, troubles hématologiques sévères) [219, 220].

Médicaments de la phtiriase ciliaire

Parmi les différents traitements pharmacologiques [221], on distingue :

- la pommade de vaseline : traitement simple, efficace, non toxique mais un peu long (3 semaines). Il a pour but d'« étouffer » le parasite ;
- fluorescéine à 20 % : traitement le plus surprenant et le moins connu dans cette indication, ultrarapide puisqu'une application suffit pour entraîner la mort instantanée de tous les parasites. Elle n'est pas toxique pour la surface oculaire. Le seul inconvénient est la coloration de la peau, mais celle-ci cède facilement après un lavage soigneux.

Malgré un traitement efficace, la récidive est possible, en rapport, le plus souvent, avec un traitement incomplet au niveau de l'entourage du patient. Outre les sujets contacts, il ne faut pas omettre le traitement des vêtements et de la literie. Il se fait par des insecticides classiques à base de lindane, suivi d'un lavage d'au moins 30 minutes à 60 °C et d'un repassage soigneux. Le cabinet de consultation doit être soigneusement désinfecté avant l'examen du patient suivant.

BIBLIOGRAPHIE

Les références peuvent être consultées en ligne à l'adresse suivante : http://www.em-consulte.com/e-complement/477020.

Bibliographie

15.1. Antiseptiques

[1] ANSM. Résumé des caractéristiques produit - Sedacollyre cethexonium 0,25 pour mille, collyre en solution., 2018, http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=69662077&typedoc=R&ref=R0315511.htm.

[2] Parikh S, Parikh R. Chemical disinfectants in ophthalmic practice. Indian J Ophthalmol 2021;69(3):510.

[3] Vaede D, Baudouin C, Warnet JM, Brignole-Baudouin F. Les conservateurs des collyres: vers une prise de conscience de leur toxicité. J Fr Ophtalmol 2010;33(7):505–24.

[4] Mooney R, Williams R. Alkylphosphocholines and quaternary ammonium compounds against acanthamoeba keratitis. J Ophthalmol Sci 2020;2(2).

[5] ANSM. Résumé des caractéristiques produit - biocidan 0,1 mg/0,4 ml, collyre en récipient unidose 2016. http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60286556&typedoc=R&ref=R0279045.htm.

[6] ANSM. Résumé des caractéristiques produit - monosept 0,25 pour mille (0,1 mg/0,4 ml), collyre en solution en récipient unidose. 2019. http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60040469&typedoc=R&ref=R0333171.htm.

[7] ANSM. Résumé des caractéristiques produit - novoptine 0,1MG/0,4ML, collyre en récipient unidose. 2019.

[8] Ghy L, Hemming M. Ocular and dermal irritation studies of some quaternary ammonium compounds. Food Chem Toxicol 1996;34(2):177–82.

[9] Green K. Electrophysiological and anatomical effects of cetylpyridinium chloride on the rabbit cornea. Acta Ophthalmologica 2009;54(2):145–59.

[10] Burgalassi S, Chetoni P, Monti D, Saettone MF. Cytotoxicity of potential ocular permeation enhancers evaluated on rabbit and human corneal epithelial cell lines. Toxicology Letters 2001;122(1):1–8.

[11] Weinstein RA, Milstone AM, Passaretti CL, Perl TM. Chlorhexidine : expanding the armamentarium for infection control and prevention. Clin Infect Dis 2008;46(2):274–81.

[12] McDonnell G, Russell AD. Antiseptics and disinfectants : activity, action, and resistance. Clin Microbiol Rev 1999;12(1):147–79.

[13] Obikili AG, Oji EO, Shonekan RO, et al. A double-blind comparison of picloxydine dihydrochloride (vitabact eye drops) and sulfacetamide eye drops in the topical therapy of tracoma. Revue Internationale du Trachome et de Pathologie Oculaire Tropicale et Subtropicale et de Santé Publique 1988;65(3-4):119–32.

[14] Newcombe GM, McKellar GM, Rawal BD. An in vivo comparison of chlorhexidine and picloxydine mouthrinses : a possible association between chemical structure and antiplaque activity. J Periodontol 1977;48(5):282–4.

[15] Budzinskaya MV, Khalatyan AS, Strakhovskaya MG, et al. Ocular flora in patients undergoing intravitreal injections : antibiotic resistance patterns and susceptibility to antiseptic picloxydine. Int J Ophthalmol 2020;13(1):85–92.

[16] ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - vitabact 0,05 pour cent, collyre en solution. 2015. http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=64840049&typedoc=R&ref=R0272418.htm.

[17] Pinna A, Donadu MG, Usai D, et al. In vitro antimicrobial activity of a new ophthalmic solution containing hexamidine diisethionate 0.05 % (keratosept). Cornea 2020;39(11):1415–8.

[18] Grare M, Dibama HM, Lafosse S, et al. Cationic compounds with activity against multidrug-resistant bacteria : interest of a new compound compared with two older antiseptics, hexamidine and chlorhexidine. Clin Microbiol Infect 2010;16(5):432–8.

[19] Carrijo-Carvalho LC, VP SantAna, Foronda AS, et al. Therapeutic agents and biocides for ocular infections by free-living amoebae of Acanthamoeba genus. Surv Ophthalmol 2017;62(2):203–18.

[20] Bouheraoua N, Labbe A, Chaumeil C, et al. Kératites amibiennes. J Fr Ophtalmol 2014;37(8):640–52.

[21] Panos GD, Petropoulos IK, Dardabounis D, et al. Phthiriasis palpebrarum. BMJ 2013; case reports, 2013, bcr 2013009272.

[22] Lopalco A, Lopedota AA, Laquintana V, et al. Boric acid, a Lewis acid with unique and unusual properties : formulation implications. J Pharmaceut Sci 2020;109(8):2375–86.

[23] Prutting SM, Cerveny JD. Boric acid vaginal suppositories : a brief review. Infect Dis Obstetr Gynecol 1998;6(4):191–4.

[24] Commission Regulation (EU) 2019/831 of 22 May 2019. Amending Annexes II, III and V to Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on cosmetic products. Official Journal of the European Union 2019.

[25] Scott WJ, Schrage N, Dohlman C. Emergency eye rinse for chemical injuries : new considerations. JAMA Ophthalmol 2015;133(3):245.

[26] Aronson JK, Dukes MNG. Meyler's side effects of drugs : the international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions. Amsterdam-Boston: Elsevier; 2006.

[27] ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - CIELLA 0,1 %, solution pour lavage ophtalmique en récipient unidose. 2020. http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=66520560&typedoc=R&ref=R0354897.htm.

[28] Isenberg SJ, Apt L, Valenton M, et al. A controlled trial of povidone-iodine to treat infectious conjunctivitis in children. Am J Ophthalmol 2002;134(5):681–8.

[29] Ta CN, Raizman MB, Gross RD, et al. A prospective, randomized trial of povidone-iodine 0.6 % and dexamethasone 0.1 % ophthalmic suspension for acute bacterial conjunctivitis. Am J Ophthalmol 2020;215:56–65.

[30] Pelletier JS, Miller D, Liang B, Capriotti JA. In vitro efficacy of a povidone-iodine 0.4 % and dexamethasone 0.1 % suspension against ocular pathogens. J Cataract Refract Surg 2011;37(4):763–6.

[31] Lim N, Goh D, Bunce C, et al. Comparison of polyhexamethylene biguanide and chlorhexidine as monotherapy agents in the treatment of Acanthamoeba keratitis. Am J Ophthalmol 2008;145(1):130–5.

[32] Kovalyuk N, Kaiserman I, Mimouni M, et al. Treatment of adenoviral keratoconjunctivitis with a combination of povidone-iodine 1.0 % and dexamethasone 0.1 % drops : a clinical prospective controlled randomized study. Acta Ophthalmol 2017;95(8):e686–92.

[33] Pepose JS, Ahuja A, Liu W, et al. Randomized, controlled, phase 2 trial of povidone-iodine/dexamethasone ophthalmic suspension for treatment of adenoviral conjunctivitis. Am J Ophthalmol 2018;194:7–15.

[34] Isenberg SJ, Apt L, Wood M. A controlled trial of povidone-iodine as prophylaxis against ophthalmia neonatorum. N Engl J Med 1995;332(9):562–6.

[35] Ramirez-Ortiz MA, Rodriguez-Almaraz M, Ochoa-Diaz-Lopez H, et al. Randomised equivalency trial comparing 2.5 % povidone-iodine eye drops and ophthalmic chloramphenicol for preventing neonatal conjunctivitis in a trachoma endemic area in southern Mexico. Br J Ophthalmol 2007;91(11):1430–4.

[36] Darling EK, McDonald H. A meta-analysis of the efficacy of ocular prophylactic agents used for the prevention of gonococcal and chlamydial ophthalmia neonatorum. JMidwifery Womens Health 2010;55(4):319–27.

[37] Isenberg SJ, Apt L, Valenton M, et al. A controlled trial of povidone-iodine to treat infectious conjunctivitis in children. Am J Ophthalmol 2002;134(5):681–8.

[38] Isenberg SJ, Apt L, Yoshimori R, et al. Efficacy of topical povidone-iodine during the first week after ophthalmic surgery. Am J Ophthalmol 1997;124(1):31–5.

[39] Spruce L. Back to basics : surgical skin antisepsis. AORN J 2016;103:96–100.

[40] Lim KS, Kam PC. Chlorhexidine-pharmacology and clinical applications. Anaesth Intensive Care 2008;36:502–12.

[41] McRae SM, Brown B, Edelhauser HF. The corneal toxicity of presurgical skin antiseptics. Am J Ophthalmol 1984;97:221–32.

[42] Oh JY, Yu JM, Ko JH. Analysis of ethanol effects on corneal epithelium. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013;54:3852–6.

[43] Wykoff CC, Parrott MB, Flynn HW, et al. Nosocomial acute-onset postoperative endophthalmitis at a university teaching hospital (2002-2009). Am J Ophthalmol 2010 ; 150(3) : 392-8e2,.

[44] Honnart-Thomas M. Apport de l'hygiène dans la qualité des soins en bloc opératoire d'ophtalmologie. J Fr Ophtalmol 2004;27(4):424–8.

[45] Houang ET, Gilmore OJ, Reid C, et al. Absence of bacterial resistance to povidone iodine. J Clin Pathol 1976;29(8):752–5.
[46] Isenberg SJ, Apt L, Valenton M, et al. Prospective, randomized clinical trial of povidone-iodine 1,25 % solution versus topical antibiotics for treatment of bacterial keratitis. Am J Ophthalmol 2017;176:244–53.
[47] Jabbarvand M, Hashemian H, Khodaparast M, et al. Endophthalmitis occurring after cataract surgery : outcomes of more than 480,000 cataract surgeries, epidemiologic features, and risk factors. Ophthalmology 2016;123:295–301.
[48] Isenberg SJ, Apt L, Wood M. A controlled trial of povidone-iodine as prophylaxis against ophthalmia neonatorum. N Engl J Med 1995;332(9):562–6.
[49] Berkelman RL, Holland BW, Anderson RL. Increased bactericidal activity of dilute preparations of povidone-iodine solutions. J Clin Micro 1982;15(4):635–9.
[50] Zamora JL, Price MF, Chuang P, et al. Inhibition of povidone-iodine's bactericidal activity by common organic substances : an experimental study. Surgery 1985;98(1):25–9.
[51] Zamora JL. Chemical and microbiologic characteristics and toxicity of povidone-iodine solutions. Am J Surg 1986;151(3):400–6.
[52] Fleischer W, Reimer K. Povidone-iodine in antisepsis-state of the art. Dermatology 1997;195(Suppl 2):3–9.
[53] Junka A, Bartoszewicz M, Smutnicka D, et al. Efficacy of antiseptics containing povidone-iodine, octenidine dihydrochloride and ethacridine lactate against biofilm formed by Pseudomonas aeruginosa and staphylococcus aureus measured with the novel biofilm-oriented antiseptics test. Int Wound J 2014;11(6):730–4.
[54] Berkelman RL, Holland BW, Anderson RL. Increased bactericidal activity of dilute preparations of povidone-iodine solutions. J Clin Micro 1982;15(4):635–9.
[55] Gottardi W. Potentiometric determination of equilibrium concentrations of free and complex bound iodine in aqueous solutions of polyvinylpyrrolidone iodine (PVP iodine). Fresenius Z Anal Chem 1983;314:582–5.
[56] Kim KH, Cao J, Yoo JW, et al. Intraocular pharmacokinetics of povidone-iodine and its effects on experimental Staphylococcus epidermidis endophthalmitis. Invest Ophthalmol Vis Sci 2015;56(11):6694–700.
[57] Shimada H, Arai S, Nakashizuka H, et al. Reduction of anterior chamber contamination rate after cataract surgery by intraoperative surface irrigation with 025 % povidone-iodine. Am J Ophthalmol 2011;151(1):11–7.
[58] Nakashizuka H, Shimada H, Hattori T, et al. Vitrectomy using 0,025 % povidone-iodine in balanced salt solution plus for the treatment of postoperative endophthalmitis. Retina 2015;35(6):1087–94.
[59] Yanai R, Yamada N, Ueda K, et al. Evaluation of povidone-iodine as a disinfectant solution for contact lenses : antimicrobial activity and cytotoxicity for corneal epithelial cells. Cont Lens Anterior Eye 2006;29(2):85–91.
[60] Pels E, Vrensen GF. Microbial decontamination of human donor eyes with povidone-iodine : penetration, toxicity, and effectiveness. Br J Ophthalmol 1999;83(9):1019–26.
[61] Jiang J, Wu M, Shen T. The toxic effect of different concentrations of povidone iodine on the rabbit's cornea. Cutan Ocul Toxicol 2009;28(3):119–24.
[62] Trost LW, Kivilcim M, Peyman GA, et al. The effect of intravitreally injected povidone-iodine on Staphylococcus epidermidis in rabbit eyes. J Ocul Pharmacol Ther 2007;23:70–7.
[63] Trinavarat A, Atchaneeyasakul LO, Nopmaneejumruslers C, et al. Reduction of endophthalmitis rate after cataract surgery with preoperative 5 % povidone-iodine. Dermatology 2006 ;212(Suppl 1):35–40.
[64] Naor J, Savion N, Blumenthal M, et al. Corneal endothelial cytotoxicity of diluted povidone-iodine. J Cataract Refract Surg 2001 ;27:941–7.
[65] Lachapelle J. Allergic contact dermatitis from povidone-iodine : a re-evaluation study. Contact Dermatitis 2005 ;52:9–10.
[66] Chou SF, Lin CH, Chang SW. Povidone-iodine application induces corneal cell death through fixation. Br J Ophthalmol 2011 ;95:277–83.
[67] Ridder WHI, Oquindo C, Dhamdhere K, et al. Effect of povidone iodine 5 % on the cornea, vision, and subjective comfort. Optom Vis Sci 2017 ;94:732–41.
[68] Speaker MG, Menikoff JA. Prophylaxis of endophthalmitis with topical povidone-iodine. Ophthalmology 1991 ;98(12):1769–75.
[69] Silas MR, Schroeder RM, Thomson RB, et al. Optimizing the antisepsis protocol : Effectiveness of 3 povidone-iodine 1,0 % applications versus a single application of povidone-iodine 5 %. J Cataract Refract Surg 2017 ;43(3):400–4.
[70] Olson RJ, Braga-Mele R, Huang Chen S, et al. Cataract in the adult eye preferred practice pattern. Ophthalmology 2017 ;124(2):1–119.
[71] Carrim ZI, McKie G, Gallacher G, et al. The efficacy of 5 % povidone-iodine for 3 minutes prior to cataract surgery. Eur J Ophthalmol 2009 ;19(4):560–4.
[72] Miño de Kaspar H, Chang RT, Singh K, et al. Prospective randomized comparison of 2 different methods of 5 % povidone-iodine applications for anterior segment intraocular surgery. Arch Ophthalmol 2005 ;123(2):161–5.
[73] Shimada H, Nakashizuka H, Hattori T, et al. Reduction of vitreous contamination rate after 25-gauge vitrectomy by surface irrigation with 0.25 % povidone-iodine. Retina 2013 ;33(1):143–51.
[74] Cohen SY, Kodjikian L, Devin F, et al. Société française d'ophtalmologie ; Société française d'hygiène hospitalière - Avis d'experts : actualisation des bonnes pratiques des injections intravitréennes - Recommandations de la Société française d'ophtalmologie et de la Société française d'hygiène hospitalière. J Fr Ophtalmol 2020 ;43(1):59–62.

15.2. Antibiotiques et antifongiques

[75] Bush K, Bradford PA. β-lactams and β-lactamase inhibitors : an overview. Cold Spring Harb Perspect Med 2016 ; 6(8).
[76] Bush K, Bradford PA. Epidemiology of β-lactamase-producing pathogens. Clin Microbiol Rev 2020 ;33(2).
[77] De Angelis G, Del Giacomo P, Posteraro B, et al. Molecular mechanisms, epidemiology, and clinical importance of β-lactam resistance in enterobacteriaceae. IJMS 2020 ;21(14):5090.
[78] De Rosa A, Mutters NT, Mastroianni CM, et al. Distribution of carbapenem resistance mechanisms in clinical isolates of XDR Pseudomonas aeruginosa. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2019 ;38(8):1547–52.
[79] Tooke CL, Hinchliffe P, Bragginton EC, et al. β-lactamases and β-lactamase inhibitors in the 21st century. J Mol Biol 2019 ;431(18):3472–500.
[80] Rice LB. Mechanisms of resistance and clinical relevance of resistance to β-lactams, glycopeptides, and fluoroquinolones. Mayo Clin Proc 2012 ;87(2):198–208.
[81] Marosevic D, Kaevska M, Jaglic Z. Resistance to the tetracyclines and macrolide-lincosamide-streptogramin group of antibiotics and its genetic linkage - a review. Ann Agric Environ Med 2017 ;24(2):338–44.
[82] Grossman TH. Tetracycline antibiotics and resistance. Cold Spring Harb Perspect Med 2016 ;6(4), a025387.
[83] Čivljak R, Giannella M, Di Bella S, Petrosillo N. Could chloramphenicol be used against ESKAPE pathogens ? A review of in vitro data in the literature from the 21st century. Expert Rev Anti Infect Ther 2014 ;12(2):249–64.
[84] Lorenzo D. Chloramphenicol resurrected : a journey from antibiotic resistance in eye infections to biofilm and ocular microbiota. Microorganisms 2019 ;7(9):E278.
[85] Fernandes P, Martens E, Pereira D. Nature nurtures the design of new semi-synthetic macrolide antibiotics. J Antibiot 2017 ;70(5):527–33.
[86] Krause KM, Serio AW, Kane TR, Connolly LE. Aminoglycosides : an overview. Cold Spring Harb Perspect Med 2016 ;6(6), a027029.
[87] Estrada A, Wright DL, Anderson AC. Antibacterial antifolates : from development through resistance to the next generation. Cold Spring Harb Perspect Med 2016 ;6(8), a028324.
[88] Nguyen R, Khanna NR, Safadi AO, Sun Y. Bacitracin topical. In: StatPearls. Treasure Island. (FL): StatPearls Publishing ; 2021.

[89] Goldstein BP. Resistance to rifampicin : a review. J Antibiot (Tokyo) 2014 ;67(9):625–30.
[90] Hashemian SM, Farhadi Z, Farhadi T. Fosfomycin : the characteristics, activity, and use in critical care. TCRM 2019 ;15:525–30.
[91] Yang TY, Lu PL, Tseng SP. Update on fosfomycin-modified genes in Enterobacteriaceae. J Microbiol Immunol Infect 2019 ;52(1):9–21.
[92] Grabein B, Graninger W, Rodríguez Baño J, et al. Intravenous fosfomycin–back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature. Clin Microbiol Infect 2017 ;23(6):363–72.
[93] Hajikhani B, Goudarzi M, Kakavandi S, et al. The global prevalence of fusidic acid resistance in clinical isolates of Staphylococcus aureus : a systematic review and meta-analysis. Antimicrob Resist Infect Control 2021 ;10(1):75.
[94] Karaiskos I, Souli M, Galani I, Giamarellou H. Colistin : still a lifesaver for the 21st century ? Expert Opin Drug Metabol Toxicol 2017 ;13(1):59–71.
[95] Crotty MP, Krekel T, Burnham CAD, Ritchie DJ. New gram-positive agents : the next generation of oxazolidinones and lipoglycopeptides. Kraft CS, éditeur. J Clin Microbiol 2016 ;54(9):2225–32.
[96] Koulenti Xu, Mok Song, Karageorgopoulos Armaganidis, et al. Novel antibiotics for multidrug-resistant gram-positive microorganisms. Microorganisms 2019 ;7(8):270.
[97] Kwok AKH, Hui M, Pang CP, et al. An in vitro study of ceftazidime and vancomycin concentrations in various fluid media : implications for use in treating endophthalmitis. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002 ;43(4):1182–8.
[98] Charlton JF, Dalla KP, Kniska A. Storage of extemporaneously prepared ophthalmic antimicrobial solutions. Am J Health Syst Pharm 1998 ;55(5):463–6.
[99] Fuhrman LC, Stroman RT. Stability of vancomycin in an extemporaneously compounded ophthalmic solution. Am J Health Syst Pharm 1998 ;55(13):1386–8.
[100] How TH, Loo WY, Yow KL, et al. Stability of cefazolin sodium eye drops. J Clin Pharm Ther 1998 ;23(1):41–7.
[101] Sautou-Miranda V, Libert F, Grand-Boyer A, et al. Impact of deep freezing on the stability of 25 mg/ml vancomycin ophthalmic solutions. Int J Pharm 2002 ;234(1-2):205–12.
[102] Lin JM, Tsai YY, Fu YL. The fixed combination of fortified vancomycin and amikacin ophthalmic solution- -VA solution : in vitro study of the potency and stability. Cornea 2005 ;24(6):717–21.
[103] Lin CP, Boehnke M. Effect of fortified antibiotic solutions on corneal epithelial wound healing. Cornea 2000 ;19(2):204–6.
[104] Petroutsos G, Guimaraes R, Giraud J, Pouliquen Y. Antibiotics and corneal epithelial wound healing. Arch Ophthalmol 1983 ;101(11):1775–8.
[105] Stern GA, Schemmer GB, Farber RD, Gorovoy MS. Effect of topical antibiotic solutions on corneal epithelial wound healing. Arch Ophthalmol 1983 ;101(4):644–7.
[106] Davison CR, Tuft SJ, Dart JK. Conjunctival necrosis after administration of topical fortified aminoglycosides. Am J Ophthalmol 1991 ;111(6):690–3.
[107] Weston BC, Loveless JW. Canalicular stenosis due to topical use of fortified antibiotics. Can J Ophthalmol 2000 ;35(6):334–5.
[108] Hyndiuk RA, Eiferman RA, Caldwell DR, et al. Comparison of ciprofloxacin ophthalmic solution 0.3 % to fortified tobramycin-cefazolin in treating bacterial corneal ulcers. Ciprofloxacin Bacterial Keratitis Study Group. Ophthalmology 1996 ; 103(11) : 1854-62 ; discussion 1862-3.
[109] O'Brien TP, Maguire MG, Fink NE, et al. Efficacy of ofloxacin vs cefazolin and tobramycin in the therapy for bacterial keratitis. Report from the bacterial keratitis study research group. Arch Ophthalmol 1995 ;113(10):1257–65.
[110] Robinson A, Kremer I, Avisar R, et al. The combination of topical ceftazidime and aminoglycosides in the treatment of refractory pseudomonal keratitis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1999 ;237(3):177–80.
[111] Radhika M, Mithal K, Bawdekar A, et al. Pharmacokinetics of intravitreal antibiotics in endophthalmitis. J Ophthalmic Inflamm Infect 2014 ;4:22.
[112] Campochiaro PA, Green WR. Toxicity of intravitreous ceftazidime in primate retina. Arch Ophthalmol 1992 ;110(11):1625–9.
[113] Witkin AJ, Chang DF, Jumper JM, et al. Vancomycin-associated hemorrhagic occlusive retinal vasculitis : clinical characteristics of 36 eyes. Ophthalmology 2017 ;124(5):583–95.
[114] Cornut PL, Chiquet C. Intravitreal injection of antibiotics in endophthalmitis. J Fr Ophtalmol 2008 ;31(8):815–23.
[115] Shaarawy A, Grand MG, Meredith TA, Ibanez HE. Persistent endophthalmitis after intravitreal antimicrobial therapy. Ophthalmology 1995 ;102(3):382–7.
[116] Chiquet C, Cornut PL, Benito Y, et al. Eubacterial PCR for bacterial detection and identification in 100 acute postcataract surgery endophthalmitis. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008 ;49(5):1971–8.
[117] Aguilar HE, Meredith TA, el-Massry A, et al. Vancomycin levels after intravitreal injection. Effects of inflammation and surgery. Retina 1995 ;15(5):428–32.
[118] Cornut PL, Chiquet C. Endogenous bacterial endophthalmitis. J Fr Ophtalmol 2011 ;34(1):51–7.
[119] Moloney TP, Park J. Microbiological isolates and antibiotic sensitivities in culture-proven endophthalmitis : a 15-year review. Br J Ophthalmol 2014 ;98(11):1492–7.
[120] Jackson TL, Paraskevopoulos T, Georgalas I. Systematic review of 342 cases of endogenous bacterial endophthalmitis. Surv Ophthalmol 2014 ;59(6):627–35.
[121] Zhang YQ, Wang WJ. Treatment outcomes after pars plana vitrectomy for endogenous endophthalmitis. Retina 2005 ;25(6):746–50.
[122] Smiddy WE. Treatment outcomes of endogenous fungal endophthalmitis. Curr Opin Ophthalmol 1998 ;9(3):66–70.
[123] Connell PP, O'Neill EC, Fabinyi D, et al. Endogenous endophthalmitis : 10-year experience at a tertiary referral centre. Eye 2011 ;25(1):66–72.
[124] Cho H, Shin YU, Siegel NH, et al. Endogenous endophthalmitis in the American and Korean population : an 8-year retrospective study. Ocul Immunol Inflamm 2018 ;26(4):496–503.
[125] Combey de Lambert A, Campolmi N, Cornut PL, et al. Baseline factors predictive of visual prognosis in acute postoperative bacterial endophthalmitis in patients undergoing cataract surgery. JAMA Ophthalmol 2013 ;131(9):1159–66.
[126] Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group Arch Ophthalmol 1995 ;113(12):1479–96.
[127] Miño de Kaspar H, Engelbert M, Thiel M, et al. Intravenous imipenem prophylaxis in experimental endophthalmitis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2002 ;240(7):557–64.
[128] Fuller JJ, Lott MN, Henson NM, et al. Vitreal penetration of oral and topical moxifloxacin in humans. Am J Ophthalmol 2007 ;143(2):338–40.
[129] null Rajpal, Srinivas A, Azad RV, et al. Evaluation of vitreous levels of gatifloxacin after systemic administration in inflamed and non-inflamed eyes. Acta Ophthalmol 2009 ;87(6):648–52.
[130] Alfaro DV, Hudson SJ, Rafanan MM, et al. The effect of trauma on the ocular penetration of intravenous ciprofloxacin. Am J Ophthalmol 1996 ;122(5):678–83.
[131] Herbert EN, Pearce IA, McGalliard J, et al. Vitreous penetration of levofloxacin in the uninflamed phakic human eye. Br J Ophthalmol 2002 ;86(4):387–9.
[132] Chiquet C, Maurin M, Altayrac J, et al. Correlation between clinical data and antibiotic resistance in coagulase-negative Staphylococcus species isolated from 68 patients with acute post-cataract endophthalmitis. Clin Microbiol Infect 2015 ;21(6):e1.592–8.
[133] Maubon D, Morio F. Résistance des micromycètes aux antifongiques. Encycl Méd-Chir (Elsevier Masson) 2018 ; [8-004-O-10].
[134] Garnaud C, Cornet M. Membrane et parois fongiques : des rôles clés dans la résistance aux antifongiques. Rev Fr Lab 2020 ;519:50–8.
[135] Prajna NV, Krishnan T, Mascarenhas J, et al. The mycotic ulcer treatment trial : a randomized trial comparing natamycin vs voriconazole. JAMA Ophthalmol 2013 ;131(4):422–9.
[136] Spierer O, Dugar J, Miller D, O'Brien TP. Comparative antifungal susceptibility analysis of Candida albicans versus non-albicans Candida corneal isolates. Cornea 2015 ;34(5):576–9.
[137] Troke P, Obenga G, Gaujoux T, et al. The efficacy of voriconazole in 24 ocular Fusarium infections. Infection 2013 ;41(1):15–20.

[138] Rose-Nussbaumer J, Prajna NV, Krishnan KT, et al. Vision-related quality-of-life outcomes in the mycotic ulcer treatment trial I : a randomized clinical trial. JAMA Ophthalmol 2015 ;133(6):642–6.
[139] Al-Hatmi AMS, Meletiadis J, Curfs-Breuker I, et al. In vitro combinations of natamycin with voriconazole, itraconazole and micafungin against clinical Fusarium strains causing keratitis. J Antimicrob Chemother 2016 ;71(4):953–5.
[140] Sharma N, Chacko J, Velpandian T, et al. Comparative evaluation of topical versus intrastromal voriconazole as an adjunct to natamycin in recalcitrant fungal keratitis. Ophthalmology 2013 ;120(4):677–81.
[141] Kalaiselvi G, Narayana S, Krishnan T, Sengupta S. Intrastromal voriconazole for deep recalcitrant fungal keratitis : a case series. Br J Ophthalmol 2015 ;99(2):195–8.
[142] Niki M, Eguchi H, Hayashi Y, et al. Ineffectiveness of intrastromal voriconazole for filamentous fungal keratitis. Clin Ophthalmol 2014 ;8:1075–9.
[143] FlorCruz NV, Evans JR. Medical interventions for fungal keratitis. Cochrane Database Syst Rev 2015 ;4:CD004241.
[144] Bourcier T, Sauer A, Dory A, Denis J. Kératites fongiques. In: EMC Elsevier 2017.
[145] Sadiq MA, Hassan M, Agarwal A, et al. Endogenous endophthalmitis : diagnosis, management, and prognosis. J Ophthalmic Inflamm Infect 2015 ;5(1):32.
[146] Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis : 2016 update by the infectious diseases Society of America. Clin Infect Dis 2016 ;62(4):e1–50.
[147] Riddell J, Comer GM, Kauffman CA. Treatment of endogenous fungal endophthalmitis : focus on new antifungal agents. Clin Infect Dis 2011 ;52(5):648–53.
[148] Felton T, Troke PF, Hope WW. Tissue penetration of antifungal agents. Clin Microbiol Rev 2014 ;27(1):68–88.
[149] Sallam A, Taylor SRJ, Khan A, et al. Factors determining visual outcome in endogenous Candida endophthalmitis. Retina 2012 ;32(6):1129–34.
[150] Lingappan A, Wykoff CC, Albini TA, et al. Endogenous fungal endophthalmitis : causative organisms, management strategies, and visual acuity outcomes. Am J Ophthalmol 2012 ;153(1):e1.162–6.
[151] Sridhar J, Flynn HW, Kuriyan AE, et al. Endogenous fungal endophthalmitis : risk factors, clinical features, and treatment outcomes in mold and yeast infections. JOphthalmic Inflamm Infect 2013 ;3(1):60.
[152] Kazi AA, Jermak CM, Peyman GA, et al. Intravitreal toxicity of levofloxacin and gatifloxacin. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2006 ;37(3):224–9.
[153] Aydin E, Kazi AA, Peyman GA, Esfahani MR. Intravitreal toxicity of moxifloxacin. Retina 2006 ;26(2):187–90.
[154] Comer GM, Miller JB, Schneider EW, et al. Intravitreal daptomycin : a safety and efficacy study. Retina 2011 ;31(6):1199–206.

15.3. Antiviraux

[155] Prusoff WH. Synthesis and biological activities of iododeoxyuridine, an analog of thymidine. Biochim Biophys Acta 1959 ;32(1):295–6.
[156] Kaufman H, Martola EL, Dohlman C. Use of 5-iodo-2'-deoxyuridine (IDU) in treatment of herpes simplex keratitis. Arch Ophthalmol 1962 ;68(2):235–9.
[157] Chast F, Chastel C, Elion G, et al. Virus Herpes et pensée médicale de l'empirisme au prix Nobel. Paris: Éditions Imhotep Médecine-Sciences ; 1997.
[158] Jones BR, Coster DJ, Fison PN, et al. Efficacy of acycloguanosine (Wellcome 248U) against herpes-simplex corneal ulcers. Lancet 1979 ;1(8110):243–4.
[159] Davison AJ. Herpesvirus systematics. Vet Microbiol 2010 ;143:52–69.
[160] Guess S, Stone DU, Chodosh J. Evidence-based treatment of herpes simplex virus keratitis : a systematic review. Ocul Surf 2007 ;5:240–50.
[161] Jabs DA. Cytomegalovirus retinitis and the evolving AIDS epidemic. Retina 1998 ;18(5):395–8.
[162] Korobelnik JF, Cochereau I, Cohen SY, et al. Description des pratiques pour la réalisation des injections intravitréennes. J Fr Ophtalmol 2006 ;29(1):82–6.
[163] Kaufman HE. Clinical cure of herpes simplex keratitis by 5-iodo-2-deoxyuridine. Proc Soc Exp Biol Med 1962 ;109:251–2.
[164] Dawson CR. The herpetic eye disease study. Arch Ophthalmol 1990 ;108:191–2.
[165] White ML, Chodosh J. Herpes simplex virus keratitis : a treatment guideline. Hoskins Center for Quality Eye Care and American Academy of Ophthalmology Website 2014. https://www.aao.org/clinical-statement/herpes-simplex-virus-keratitistreatment-guideline.
[166] Wilhelmus KR. Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis. Cochrane Database Syst Rev 2015 ;1:CD002898.
[167] Guess SM, Butt AL, Neely SB, et al. Dissemination of knowledge from randomized clinical trials for herpes simplex virus keratitis. Arch Ophthalmol 2010 ;128:1624–5.
[168] Gordon YJ. The evolution of antiviral therapy for external ocular viral infections over twenty-five years. Cornea 2000 ;19:673–80.
[169] Power WJ, Hillery MP, Benedict-Smith A, et al. Acyclovir ointment plus topical betamethasone or placebo in first episode disciform keratitis. Br J Ophthalmol 1992 ;76:711–3.
[170] Porter SM, Patterson A, Kho P. A comparison of local and systemic acyclovir in the management of herpetic disciform keratitis. Br J Ophthalmol 1990 ;74:283–5.
[171] Holbach LM, Asano N, Naumann GO. Infection of the corneal endothelium in herpes simplex keratitis. Am J Ophthalmol 1998 ;126:592–4.
[172] Herpetic Eye Disease Study Group. Acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease. N Engl J Med 1998 ;339:300–6.
[173] Piret J, Boivin G. Antiviral resistance in herpes simplex virus and varicella-zoster virus infections : diagnosis and management. Curr Opin Infect Dis 2016 ;29(6):654–62.
[174] Wilhelmus KR. Epidemiology of ocular infections. In: Tasman W, Jaeger EA, editors. Duane's foundations of clinical ophthalmology, 2. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins ; 2005.

15.4. Antiparasitaires

[175] Khan NA. Acanthamœba : biology and increasing importance in human health. FEMS Microbiol Rev 2006 ;30:564–95.
[176] Pacella N, Torre LG, de Giusti M, et al. Results of case-control studies support the association between contact lens use and Acanthamoeba keratitis. Clin Ophthalmol 2013 ;7:991–4.
[177] Montiel AF, Fernández LB, Navarro MCM, et al. Influence of acanthamoeba genotype on clinical course and outcomes for patients with acanthamoeba keratitis in Spain. J Clin Microbiol 2014 ;52:1213–6.
[178] Morales LJ, Khan NA, Walochnik J. An update on acanthamoeba keratitis : diagnosis, pathogenesis and treatment. Parasite 2015 ;22:10.
[179] Mathers W. Use of higher medication concentrations in the treatment of Acanthamœba keratitis. Arch Ophthalmol 2006 ;124:923.
[180] Cohen EJ, Parlato CJ, Arentsen JJ, et al. Medical and surgical treatment of Acanthamoeba keratitis. Am J Ophthalmol 1987 ;103:615–25.
[181] Illingworth CD, Cook SD. Acanthamoeba keratitis. Surv Ophthalmol 1998 ;42:493–508.
[182] Hay J, Kirkness CM, Seal DV, Wright P. Drug resistance and acanthamoeba keratitis : the quest for alternative antiprotozoal chemotherapy. Eye 1994 ;8:555–63.
[183] Varga JH, Wolf TC, Jensen HG, et al. Combined treatment of acanthamoeba keratitis with pro-pamidine, neomycin, and polyhexamethylene biguanide. Am J Ophthalmol 1993 ;115:466–70.
[184] Carnt N, Robaei D, Watson SL, et al. The impact of topical corticosteroids used in conjunction with antiamoebic therapy on the outcome of Acanthamoeba keratitis. Ophthalmology 2016 ;123:984–90.
[185] Seal DV. Acanthamoeba keratitis update–Incidence, molecular epidemiology and new drugs for treatment. Eye 2003 ;17:893–905.
[186] Hay J, Kirkness CM, Seal DV, Wright P. Drug resistance and acanthamoeba keratitis : the quest for alternative antiprotozoal chemotherapy. Eye 1994 ;8:555–63.
[187] Morales LJ, Navarro MCM, Arencibia LA, et al. Acanthamœba keratitis : an emerging disease gathering importance worldwide ? Trends Parasitol 2013 ;29:181–7.

[188] Elkadery AAS, Elsherif EA, Eldin HME, et al. Efficient therapeutic effect of nigella sativa, aqueous extract and chitosan nanoparticles against experimentally induced Acanthamoeba keratitis. Parasitol Res 2019 ;118:2243–454.
[189] Bloise L. Surveillance, hygiène et entretien des lentilles de contact. J Fr Ophtalmol 2017 ;40(4):329–37.
[190] Bosch-Driessen LH, Verbraak FD, Suttorp-Schulten MS, et al. A prospective, randomized trial of pyrimethamine and azithromycin vs pyrimethamine and sulfadiazine for the treatment of ocular toxoplasmosis. Am J Ophthalmol 2002 ;134:34–40.
[191] Theaudin M, Bodaghi B, Cassoux N, et al. Toxoplasmose oculaire extensive. Conduite diagnostique et thérapeutique. J Fr Ophtalmol 2003 ;26:921–7.
[192] OMS., 2019, https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/despite-civil-unrest-almost-half-a-million-yemenis-treated-for-onchocerciasis.
[193] Kozek WJ, Marroquin HF. Intracytoplasmic bacteria in onchocerca volvulus. Am J Trop Med Hyg 1977 ;26:663–78.
[194] Henkle-Duhrsen K, Eckelt VH, Wildenburg G, et al. Gene structure, activity and localization of a catalase from intracellular bacteria in Onchocerca volvulus. Mol Biochem Parasitol 1998 ;96:69–81.
[195] Cross HF, Haarbrink M, Egerton G, et al. Severe reactions to filarial chemotherapy and release of Wolbachia endosymbionts into blood. Lancet 2001 ;358:1873–5.
[196] Saint-André A, Blackwell NM, Hall LR, et al. The role of endosymbiotic Wolbachia bacteria in the pathogenesis of river blindness. Science 2002 ;295:1892–5.
[197] Hall LR, Pearlman E. Pathogenesis of onchocercal keratitis (river blindness). Clin Microbiol Rev 1999 ;12:445–53.
[198] Gardon J, Gardon-Wendel N, Demanga-Ngangue, et al. Serious reactions after mass treatment of onchocerciasis with ivermectin in an area endemic for Loa loa infection. Lancet 1997 ;350(9070):18–22.
[199] Bockarie MJ, Kelly-Hope LA, Rebollo M, Molyneux DH. Preventive chemotherapy as a strategy for elimination of neglected tropical parasitic diseases : endgame challenges. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2013 ;368(1623):20120144.
[200] Frempong KK, Walker M, Cheke RA, et al. Does increasing treatment frequency address suboptimal responses to ivermectin for the control and elimination of river blindness ? Clin Infect Dis 2016 ;62(11):1338–47.
[201] Awadzi K, Opoku NO, Attah SK, et al. A randomized, single-ascending-dose, ivermectin-controlled, double-blind study of moxidectin in Onchocerca volvulus infection. PLoS Negl Trop Dis 2014 ;8(6), e2953.
[202] Taylor MJ, Hoerauf A. A new approach to the treatment of filariasis. Curr Opin Infect Dis 2001 ;14(6):727–31.
[203] Johnston KL, Hong WD, Turner JD, et al. Anti-Wolbachia drugs for filariasis. Trends Parasitol 2021 ;37(12):1068–81.
[204] Bakowski MA, McNamara CW. Advances in antiwolbachial drug discovery for treatment of parasitic filarial worm infections. Trop Med Infect Dis 2019 ;4(3):108.
[205] Chehaibou I, Georgeon C, Borderie V. Filariose oculaire à Loa loa. Cahiers d'Ophtalmologie 2016 ;205:29–30.
[206] Bowman DD. Heartworms, macrocyclic lactones and the specter of resistance to prevention in the United States. Parasit Vectors 2012 ;5:138.
[207] Huang YL, Liu L, Liang H, et al. Orbital myiasis : a case report and literature review. Medicine (Baltimore) 2020 ;99(4), e18879.
[208] Navel V, Mulliez A, Benoist d'Azy C, et al. Efficacy of treatments for Demodex blepharitis : a systematic review and meta-analysis. Ocul Surf 2019 ;17:655–69.
[209] Kheirkhah A, Casas V, Li W, et al. Corneal manifestations of ocular demodex infestation. Am J Ophthalmol 2007 ;143:743–9.
[210] Gao YY, di Pascuale MA, Li W, et al. High prevalence of Demodex in eyelashes with cylindrical dandruff. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005 ;46:3089–94.
[211] Cheng AM, Sheha H, Tseng SC. Recent advances on ocular Demodex infestation. Curr Opin Ophthalmol 2015 ;26:295–300.
[212] Messaoud R, el Fekih L, Mahmoud A, et al. Improvement in ocular symptoms and signs in patients with Demodex anterior blepharitis using a novel terpinen-4-ol (25 %) and hyaluronic acid (02 %) cleansing wipe. Clin Ophthalmol 2019 ;13:1043–54.
[213] Moran EM, Foley R, Powell FC. Demodex and rosacea revisited. Clin Dermatol 2017 ;35(2):195–200.
[214] Sobolewska B, Doycheva D, Deuter CM, et al. Efficacy of topical ivermectin for the treatment of cutaneous and ocular rosacea. Ocul Immunol Inflamm 2020 ;1–5.
[215] Schaller M, Kemeny L, Havlickova B, et al. A randomized phase 3b/4 study to evaluate concomitant use of topical ivermectin 1 % cream and doxycycline 40-mg modified-release capsules, versus topical ivermectin 1 % cream and placebo in the treatment of severe rosacea. J Am Acad Dermatol 2020 ;82:336–43.
[216] Craig JP, Cruzat A, Cheung IMY, et al. Randomized masked trial of the clinical efficacy of MGO Manuka Honey microemulsion eye cream for the treatment of blepharitis. Ocul Surf 2020 ;18:170–7.
[217] Murphy O, O'Dwyer V, Lloyd-McKernan A. The efficacy of tea tree face wash, 1, 2-octanediol and micro-blepharoexfoliation in treating Demodex folliculorum blepharitis. Cont Lens Anterior Eye 2018 ;41:77–82.
[218] Holzchuh FG, Hida RY, Moscovici BK, et al. Clinical treatment of ocular Demodex folliculorum by systemic ivermectine. Am J Ophthalmol 2011 ;151:1030–4 [e1].
[219] Orion E, Matz H, Wolf R. The life-threatening complications of dermatologic therapies. Clin Dermatol 2005 ;23:182–92.
[220] Seegobin K, Bueno S Maharaj, et al. Toxic epidermal necrolysis after ivermectine. Am J Emerg Med 2018 ;36:887–9.
[221] Le Piffer AL, Gobert F, Friser L. Analyse iconographique et prise en charge d'une pthiriase ciliaire bilatérale. J Fr Ophtalmol 2010 ;33(10):739e1–6.

CHAPITRE 16

Anti-inflammatoires, immunosuppresseurs et anti-allergiques

16.1. LA RÉACTION INFLAMMATOIRE ET LES MÉDICAMENTS QUI LA RÉGULENT

F. BEHAR-COHEN

La réaction inflammatoire, indissociable de la réponse immune, est une réaction de l'organisme destinée à répondre de façon adaptée et limitée à une agression causée par un agent infectieux, un agent physique, chimique ou métabolique. L'inflammation a pour but d'éliminer les agents infectieux et autres causes de perturbation, de restaurer l'homéostasie le plus rapidement possible et de réparer les dommages tissulaires. Toute réaction inflammatoire entretenue et non contrôlée devient pathogénique (fig. 16-1).

Les agents pathogènes sont perçus par le système immunitaire inné et/ou acquis, qui mobilise de façon séquentielle et coordonnée des cellules résidentes, des cellules immunitaires locales et des cellules circulantes.

Des signaux de danger (*damage-associated molecular pattern* [DAMP]) ou des motifs pathogéniques (*pathogen-associated molecular pattern* [PAMP]) sont reconnus par les cellules sentinelles résidentes dans les tissus (mastocytes, macrophages et cellules dendritiques) via leurs récepteurs de type *pattern recognition receptors* (PRR) membranaires, en particulier les récepteurs Toll (*Toll-like receptors* [TLR]).

Un vaste répertoire de molécules sont produites localement par ces première cellules mobilisées ou à distance avec des fonctions spécifiques sur le système vasculaire et les barrières tissulaires – l'activation du complément qui aboutit à la destruction des agents pathogènes – sur la production de cytokines qui induisent la mort des cellules trop endommagées et des agents pathogènes, et sur l'attraction d'autres cellules (neutrophiles, éosinophiles, basophiles, monocytes, cellules NK ou *natural killer*, et lymphocytes T et B). À chacune de ces étapes, une régulation négative assure l'autolimitation de ces processus. Il existe en particulier une communication bidirectionnelle entre le système nerveux central et le système immunitaire. Des cytokines et des endotoxines envoient des signaux au système nerveux central qui répond par la production d'ACTH (hormone adrénocorticotrope), laquelle induit la sécrétion de cortisol par les glandes surrénales. Le cortisol envoie, quant à lui, des signaux

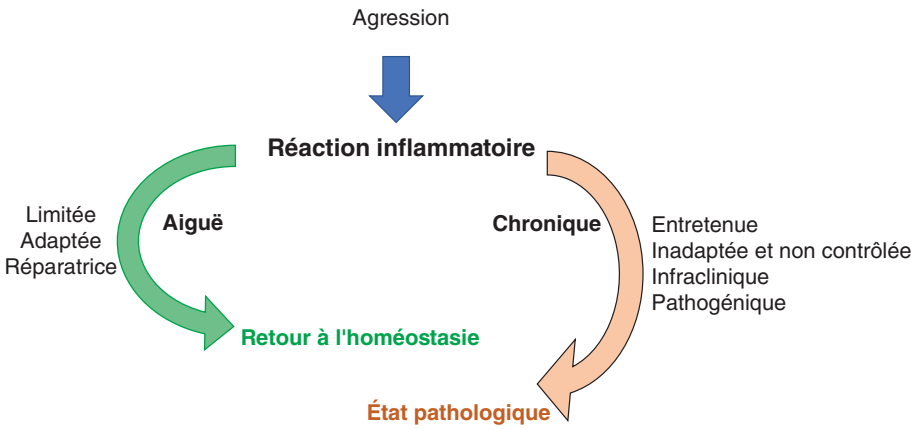


Fig. 16-1 ***Les deux types de réponses inflammatoires face à une agression.***

© 2023, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

pour réguler de façon négative la production d'ACTH. Le cortisol est l'anti-inflammatoire le plus puissant, agissant comme un régulateur négatif de la réponse immune et inflammatoire, par des mécanismes transcriptionnels (effets en quelques heures) et non transcriptionnels (effets en quelques minutes).

La production des cytokines et des chimiokines résulte de la transmission du signal membranaire vers le noyau où des facteurs de transcription, parmi lesquels NF-κB, AP1 ou STAT3, sont activés. Cette transmission du signal passe par la voie des kinases (dont *Janus kinase* et *signal transducer and activator of transcription* [JAK-STAT], *mitogen-activated protein kinase* [MAPK], *c-Jun-Kinase* [ERK, JNK], etc.). Certaines de ces kinases sont des cibles thérapeutiques anti-inflammatoires. Les facteurs de transcription pro-inflammatoire induisent la synthèse de cytokines (IL-1β,TNFα, IL-2, -6, -8, -12, RANTES, MCP1, etc.), les enzymes du métabolisme oxydatif de l'acide arachidonique, phospholipase A2 (PLA2), cyclo-oxygénase (COX-2), lipo-oxygénases (LOX), et une sous-unité activatrice de la NADPH oxydase, enzyme qui produit des espèces réactives de l'oxygène (ERO) (fig. 16-2). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) agissent en inhibant la voie de l'acide arachidonique.

L'inflammation se manifeste par quatre signes cliniques cardinaux : chaleur, rougeur, gonflement et douleur, auxquels on peut ajouter la perte fonctionnelle totale ou partielle. La chaleur, la rougeur et le gonflement (ou œdème) aigus résultent de la vasodilatation et de la rupture des barrières vasculaires, sous l'action de monoamines libérées par les mastocytes, du monoxyde d'azote libéré par les cellules endothéliales et circulantes, puis par des cytokines et par des facteurs comme le VEGF (*vascular endothelial growth factor*). La douleur aiguë résulte de la stimulation des nerfs sensitifs par les cellules inflammatoires et les mastocytes et par des stress mécaniques. La fièvre est, quant à elle, liée à une stimulation de régulateurs thermiques centraux par l'IL-1β.

L'inflammation est nécessaire, mais sa persistance ou son auto-amplification sont pathogènes et risquent de causer des dommages parfois plus importants que l'agression causale. Cela est bien illustré par l'« orage cytokinique » observé suite à l'infection par la Covid-19. Certains patients ont succombé à la réaction inflammatoire démesurée que l'organisme a déclenchée face à un intrus inconnu dans son répertoire mnésique. L'inflammation doit aussi permettre l'élimination et le « nettoyage » des débris et des cellules qui ont participé au combat aigu afin de restaurer l'homéostasie cellulaire et tissulaire.

À ces signes bruyants, témoignant d'un processus cliniquement décelable, peuvent se substituer des signes infracliniques, détectés uniquement par la mise en évidence de biomarqueurs d'imagerie ou biologiques, qui ont permis de déceler le rôle majeur et aujourd'hui incontesté de l'inflammation chronique « à bas bruit » dans la pathogénie de maladies métaboliques, cardiovasculaires et neurodégénératives, mais aussi dans le cancer ou dans les maladies psychiatriques. L'inflammation a été appelée le tueur silencieux sous-estimé. L'individu en bonne santé doit être capable de répondre rapidement et énergiquement à des agresseurs internes ou externes, mais doit aussi être capable de rétablir un état homéostatique. La régulation de ces processus fait intervenir, entre autres, une mémoire transgénérationnelle (épigénétique, microbiote, mitochondries, etc.) ainsi que des facteurs génétiques et environnementaux.

Lutter de façon ciblée, spécifique et efficace contre les effets néfastes de l'inflammation sans altérer les capacités de l'organisme de lutter contre les agresseurs reste un enjeu de la médecine moderne.

L'inflammation oculaire prend des formes très différentes en fonction du tissu agressé. L'inflammation aiguë de la surface oculaire se manifeste de façon cliniquement bruyante car la conjonctive héberge de multiples mastocytes, des cellules présentatrices d'antigène et est richement vascularisée. L'inflammation rétinienne peut se manifester de façon plus limitée car elle est une partie intégrante du système nerveux central, protégée par des barrières. Pour autant, l'inflammation rétinienne chronique est pathogène dans des maladies a priori non inflammatoires. L'abondance de l'innervation autonomique des tissus oculaires expose à une inflammation neurogénique,

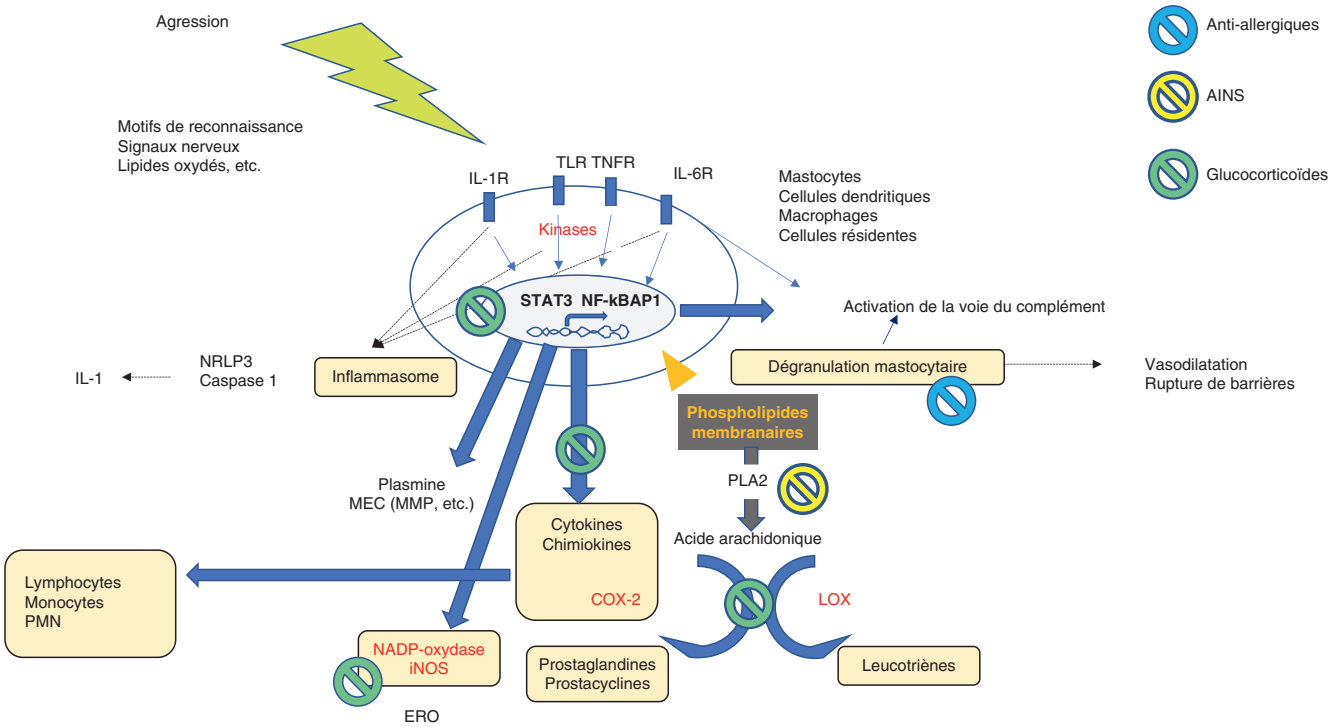


Fig. 16-2 ***Schéma général de la réaction inflammatoire et sites d'action des médicaments anti-inflammatoires.***

liée à l'activation de cellules inflammatoires par les nerfs du système nerveux autonome.

À ce jour, quatre grandes classes de médicaments permettent de contrôler les effets de l'inflammation : les glucocorticoïdes, les AINS, les anti-allergiques et les régulateurs de la réponse immune (voir fig. 16-2). Les régulateurs de la réponse immune agissent sur des cibles spécifiques et sont en plein développement. Ces médicaments peuvent être administrés par voie générale ou par voie locale avec des mécanismes d'actions très différents qu'il convient de reconnaître afin de traiter au mieux les patients.

16.2. Glucocorticoïdes

F. Behar-Cohen

L'essentiel

- Les glucocorticoïdes (GC) sont les médicaments les plus prescrits en ophtalmologie.
- Les GC dérivent des corticoïdes endogènes et agissent en se liant aux récepteurs gluco- et minéralocorticoïdes.
- Les différents GC ont des affinités différentes pour les récepteurs gluco- ou minéralocorticoïdes, modifient leur biodisponibilité dans les tissus oculaires et influent sur leurs effets thérapeutiques, expliquant que les différents GC puissent avoir des effets thérapeutiques différents.
- Les GC exercent des effets anti-inflammatoires et anti-allergiques, angiostatiques et anti-œdémateux par des mécanismes multiples et redondants.
- Les administrations locales et locorégionales peuvent induire des effets indésirables systémiques.
- Les formes intraoculaires de GC épargnent des effets indésirables généraux et augmentent les effets locaux, mais exposent aux effets secondaires oculaires.
- La corticothérapie générale doit être limitée en dose et en durée car elle induit des effets indésirables non acceptables quand des alternatives sont disponibles.

Généralités

Corticoïdes endogènes

Les corticoïdes ou corticostéroïdes sont des hormones stéroïdiennes sécrétées par le cortex des glandes surrénales. Cette partie superficielle de la glande produit des hormones différentes dans les différentes zones : la zone glomérulée la plus externe produit les minéralocorticoïdes (principalement l'aldostérone) ; la zone fasciculée produit les glucocorticoïdes (dont le cortisol) ; et la zone réticulée, la plus proche de la médulla, produit les androgènes. Le cortisol est synthétisé à partir du cholestérol par une suite de réactions enzymatiques dont les ultimes étapes se déroulent dans la mitochondrie (fig. 16-3). La médullosurrénale, quant à elle, fait partie du système nerveux sympathique, et produit et sécrète les catécholamines.

Les hormones glucocorticoïdes, produites en réponse à la stimulation par des hormones hypothalamo-hypophysaires (la CRH pour *corticotropin releasing hormone* et l'ACTH pour *adreno-corticotropin hormone*) (voir fig. 16-3), sont essentielles au développement et à la vie, contrôlant tous les aspects du métabolisme glucidique, lipidique et protéique, et agissant sur l'équilibre hydroélectrolytique via leur action directe sur le rein. Les minéralocorticoïdes (aldostérone essentiellement), dont la structure est très proche de celle du cortisol, sont aussi produites sous la stimulation de l'ACTH. Mais c'est essentiellement le système rénine-angiotensine, la kaliémie et l'endothéline-1 qui activent la production d'aldostérone, dont le rôle est majeur dans la préservation de l'équilibre hydroélectrolytique et la régulation de la pression artérielle. L'aldostérone induit en effet la rétention du sodium et la sécrétion du potassium, en augmentant la perméabilité au sodium par activation de la pompe Na^+/K^+-ATPase dans les tubules rénaux. Un excès d'activation de la voie minéralocorticoïde entraîne une augmentation de la rétention du sodium, un excès du volume de liquide extracellulaire et donc une hypertension artérielle par surcharge volémique.

Récepteurs des corticoïdes

Les corticoïdes sont des hormones qui passent les membranes cellulaires sans se lier à un récepteur membranaire. Certains travaux récents suggèrent cependant que des récepteurs membranaires gluco- et minéralocorticoïdes puissent exister et induire des effets différents, mais cela reste débattu. Les récepteurs intracellulaires aux glucocorticoïdes (GR) et aux minéralocorticoïdes (MR) ont été les mieux étudiés. Le GR est ubiquitaire alors que le MR est exprimé dans les organes « minéralosensibles », dont le rein, le cœur, les vaisseaux, le système nerveux et les tissus oculaires. Le cortisol se lie avec la même affinité au GR et au MR alors que l'aldostérone se lie essentiellement au MR. La liaison du ligand au récepteur induit une homodimérisation ou une hétérodimérisation des récepteurs qui entrent dans le noyau sous forme de dimères complexés à des cofacteurs (fig. 16-4).

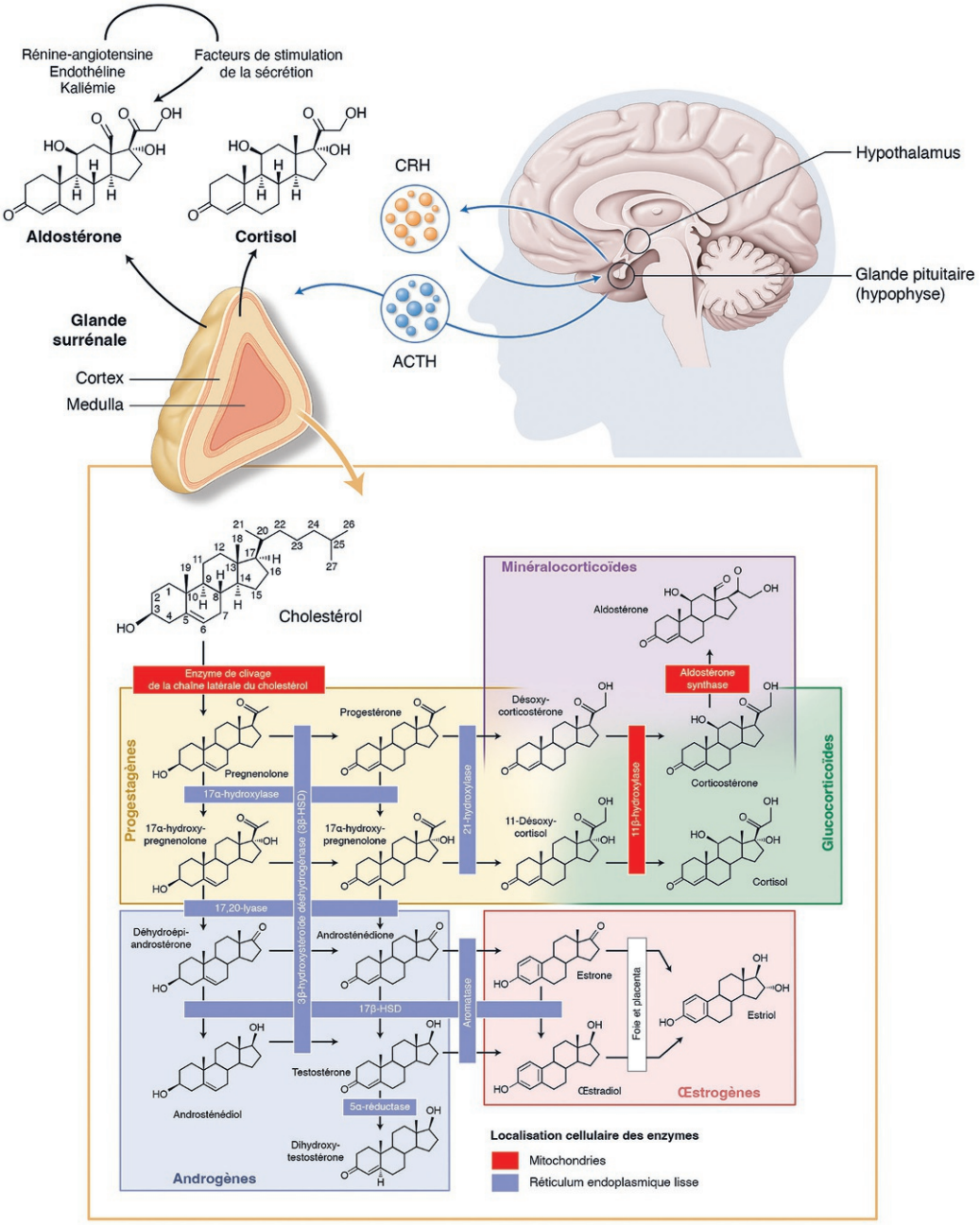


Fig. 16-3 ***Schéma de la production des corticoïdes endogènes et de leur contrôle par l'axe hypothalamo-hypophysaire.***
Source : Cyrille Martinet.

Les effets des corticoïdes dépendent de leur liaison au GR et/ou au MR et leurs effets biologiques sont très spécifiques des tissus en fonction de l'expression relative des récepteurs, des cofacteurs et de l'expression des enzymes préréceptrices, comme les 11β-hydroxystéroïde déshydrogénase de types 1 et 2 (HSD-1 et 2), qui contrôlent les quantités relatives de cortisol et de cortisone dans les cellules [1]. En effet, comme les niveaux de cortisol circulants sont beaucoup plus élevés que les niveaux d'aldostérone, le MR est en général occupé par les glucocorticoïdes. L'activation du MR par son ligand spécifique, l'aldostérone, ne peut se produire que dans les cellules exprimant l'enzyme HSD-2, qui convertit le cortisol en cortisone dont l'affinité pour le MR est réduite, autorisant alors la liaison de l'aldostérone à son récepteur spécifique. Le rein est l'organe considéré comme le plus «minéralosensible», car l'enzyme HSD-2 y est fortement exprimée, et l'aldostérone, par activation du MR, contrôle l'équilibre de l'excrétion du sodium et du potassium, régule la pression sanguine et l'hydratation de l'organisme [2, 3]. Dans les autres organes «minéralosensibles», il a été démontré que l'hyperactivation du MR (le plus souvent par les glucocorticoïdes) est pathogène [4] et à l'origine de divers effets indésirables des glucocorticoïdes (hypertension artérielle, sensibilité à l'insuline, anomalie de la répartition des lipides, effets indésirables cutanés et des phanères comme l'alopécie, retard de cicatrisation cornéenne, etc.) [3].

L'activation du GR par les glucocorticoïdes dans les cellules immunitaires est à l'origine de la majorité de leurs activités anti-inflammatoires et immunosuppressives [5, 6].

GLUCOCORTICOÏDES DE SYNTHÈSE

Les glucocorticoïdes (GC) synthétiques ou semi-synthétiques sont des molécules dérivées du cortisol dont l'activité anti-inflammatoire est associée à l'activation du GR et dont les effets

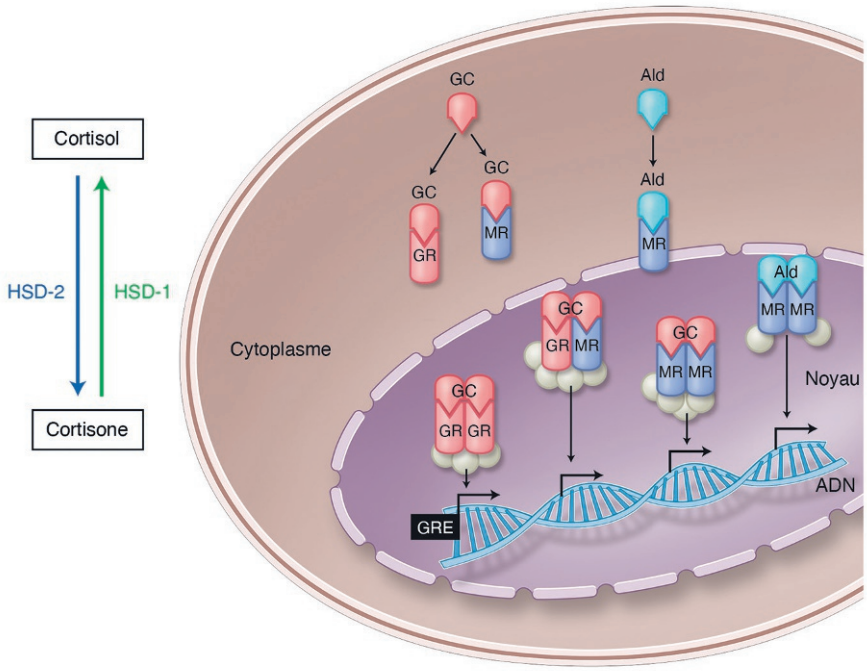


Fig. 16-4 ***Représentation schématique des récepteurs glucocorticoïde (GR) et minéralocorticoïde (MR) dans la cellule.***
La liaison du ligand glucocorticoïde (GC) ou de l'aldostérone (Ald) au récepteur cytoplasmique induit la dimérisation des récepteurs, leur association avec des cofacteurs et leur nucléarisation. Les complexes interagissent avec des régions spécifiques de l'ADN. La HSD-1 convertit la cortisone en cortisol et la HSD-2 convertit le cortisol en cortisone, avant leur liaison aux récepteurs.
Source : Cyrille Martinet.

indésirables sont essentiellement liés à l'activation du MR. Mais il est important de souligner que si ces molécules ont été optimisées pour limiter les effets systémiques indésirables, elles ne l'ont pas été pour réduire les effets indésirables oculaires qui restent associés à l'utilisation de tous les médicaments.

La structure de la plupart des GC utilisés en ophtalmologie est présentée dans la figure 16-5.

La fluoration du cycle B est l'une des modifications associées à une augmentation de l'activité anti-inflammatoire. Les modifications de la structure des molécules ont pour effet d'augmenter ou de réduire la lipophilie des molécules. Les dérivés alcool du composé de base renforcent la lipophilie du corticoïde. En revanche, des sels tels que le phosphate sodique et le chlorhydrate augmentent la solubilité dans l'eau. Par exemple, la dexaméthasone est une fluorométhyprednisolone, très hydrophobe, mais sa forme phosphate sodique la rend plus hydrophile et donc susceptible d'être formulée en solution. Les modifications chimiques augmentent également la biodisponibilité du GC instillé. Par exemple, la pénétration transcornéenne d'une forme phosphate est supérieure à celle de la forme acétate du même GC, quand la cornée est intacte.

Il apparaît de plus en plus clairement que les différentes molécules de GC ont des effets propres et spécifiques qui résultent de la conformation des complexes formés avec les récepteurs et les cofacteurs, des ratios de GR/MR dans les différentes populations cellulaires et des sites de liaisons sur l'ADN.

La comparaison de la puissance de l'activité anti-inflammatoire et de la spécificité des GC par rapport au cortisol est généralement présentée sous forme de tableaux dans tous les ouvrages de pharmacologie (tableau 16-1), qui guident les médecins dans le choix du GC optimal pour une maladie spécifique dans tous les domaines de la médecine. Ces comparaisons se fondent essentiellement sur le test de blanchiment de la peau (test de McKenzie) qui évalue l'effet vasoconstricteur des formulations appliquées par voie topique cutanée [7, 8].

En ophtalmologie, les GC injectés dans l'œil n'induisent pas de vasoconstriction cliniquement détectable, alors qu'ils induisent une vasoconstriction des vaisseaux de la surface oculaire démontrant que ces classifications ne peuvent pas être généralisées et que les effets sont tissus-spécifiques. Quelques expériences ont également comparé la transactivation du MR et/ou du GR dans des systèmes cellulaires modifiés génétiquement pour quantifier l'activation du GR ou du MR, mais la généralisation des résultats à tous les types cellulaires est inadéquate car ces effets sont également spécifiques des types cellulaires. Les effets minéralocorticoïdes ont été mesurés par rapport à la rétention hydrosodée, un effet non pertinent pour les traitement ophtalmologiques locaux, car les GC ne diffusent pas dans la circulation générale. Pourtant, les effets des GC sur l'activation du MR dans les tissus oculaires sont important à connaître car ils sont à l'origine de certains effets indésirables comme le retard de cicatrisation cornéenne [9].

À retenir

- La classification de la puissance des différents GC et de leur spécificité n'est pas adaptée à l'utilisation locale des GC oculaires.
- Elle repose sur des mesures des effets vasculaires (effet glucocorticoïde) et de la rétention hydrosodée (effet minéralocorticoïde), non pertinents quand les GC sont utilisés en ophtalmologie.
- Il existe des effets gluco- et minéralocorticoïdes spécifiques des GC dans les différents tissus, qui justifieraient une nouvelle classification permettant de définir quel GC est plus efficace pour traiter un signe ou un symptôme spécifique oculaire.

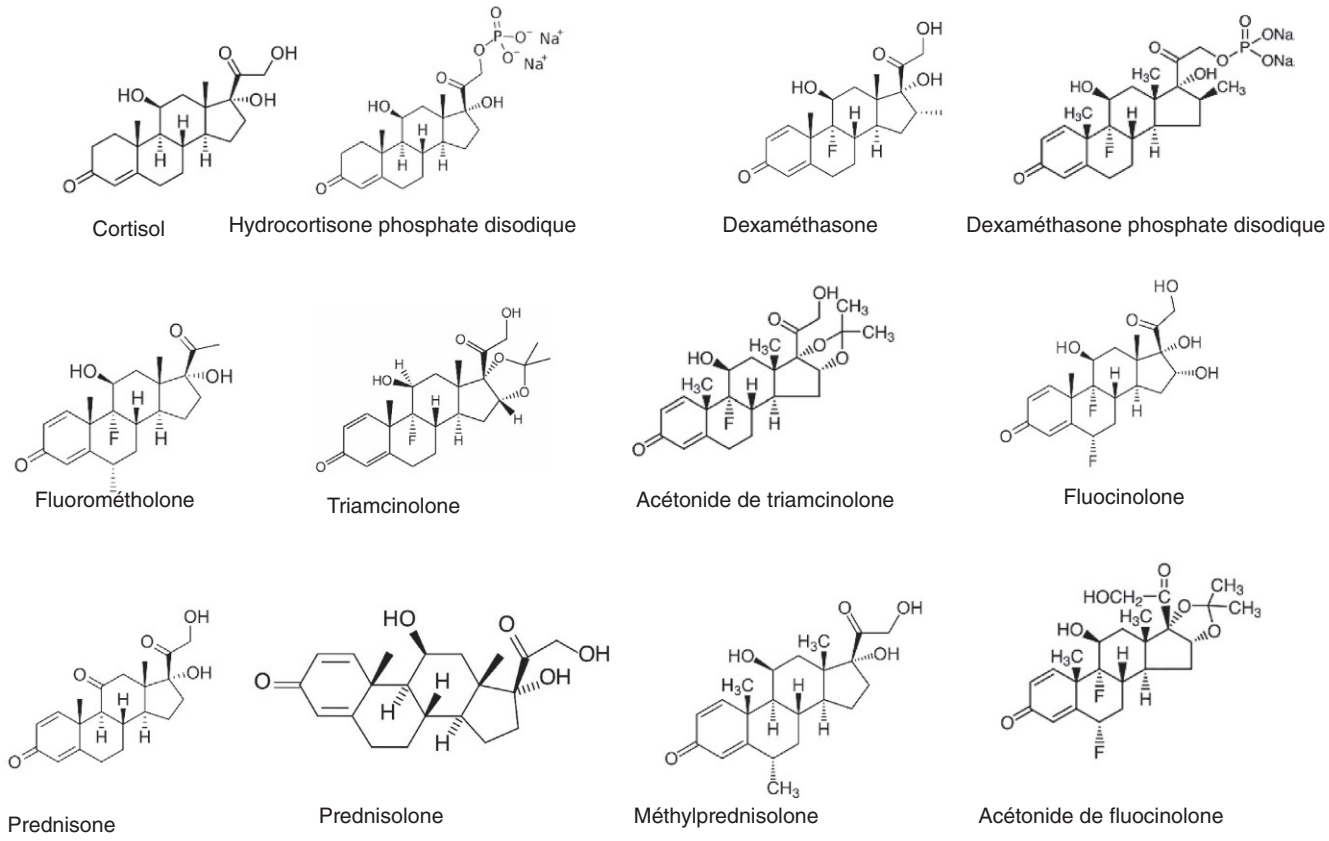


Fig. 16-5 ***Structure de la plupart des glucocorticoïdes.***

Enfin, il faut garder à l'esprit que la spécificité d'un GC pour le GR ou le MR est fortement dépendante de la dose administrée. À forte dose, les molécules se lient toutes au GR et au MR. C'est la raison pour laquelle la corticothérapie par voie orale, dès qu'elle dépasse les quelques milligrammes par kg et par jour, induit tous les effets indésirables associés à l'activation du MR. Les doses de GC administrées par voies péri- ou intraoculaires dépassent largement les concentrations saturantes pour les récepteurs et sont donc susceptibles d'activer localement les deux types de récepteurs (fig. 16-6). Cela peut expliquer que les différents GC n'induisent ni les mêmes effets cliniques, ni les mêmes fréquences d'effets indésirables.

HISTORIQUE DE LA DÉCOUVERTE DES EFFETS ANTI-INFLAMMATOIRES DES GLUCOCORTICOÏDES

L'inflammation est une réponse de l'organisme à une agression par des agents infectieux ou biologiques, une agression mécanique, chimique, métabolique ou à une plaie.

Les signes cardinaux de la réaction inflammatoire (*calor, dolor, rubor, tumor* et *functio laesa*) résultent de la vasodilatation localisée, de l'augmentation de la perméabilité vasculaire, de l'extravasation des protéines plasmatiques et de la migration

Tableau 16-1 – Classification traditionnelle des glucocorticoïdes en fonction de leurs propriétés anti-inflammatoires et de leurs effets minéralocorticoïdes, qui semble non pertinente en ophtalmologie.

	Activité anti-inflammatoire (par rapport à l'hydrocortisol)	Activité minéralo-corticoïde (par rapport à l'hydrocortisol)	Équivalence de dose (mg)	Demi-vie biologique (heures)
Hydrocortisol	1	1	20	8-12
Cortisone	0,8	0,8	25	8-12
Prednisone/prednisolone	4	0,8	5	12-36
Méthylprednisolone	5	0,5	4	12-36
Triamcinolone	5	0	4	12-36
Bétaméthasone	25	0	0,75	36-54
Dexaméthasone	25	0	0,75	36-54

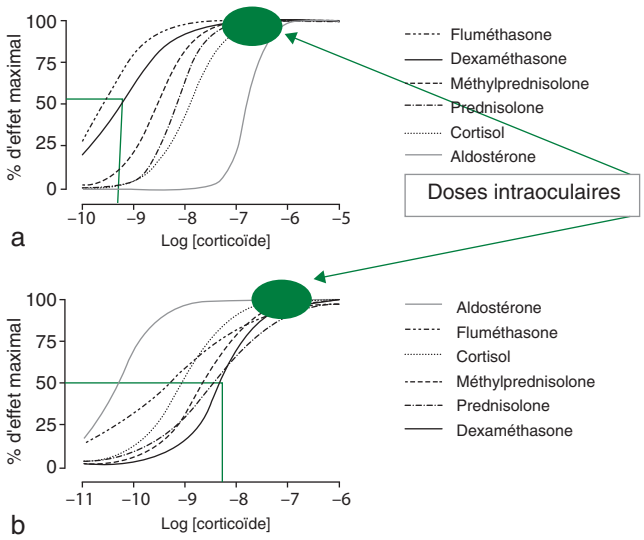


Fig. 16-6 ***Expériences menées sur des cellules génétiquement modifiées afin de mesurer, grâce à un traceur, l'activation spécifique du GR humain (hGR) (a) ou du MR humain (hMR) (b) en réponse à des doses croissantes de différents GC synthétiques et de l'aldostérone ou du cortisol.***
Tous les GC activent le GR et le MR à forte dose, mais à des doses plus faibles une spécificité est observée. Par exemple, la dexaméthasone à la dose de 0,01 µM active le MR à 50 %, mais le GR à 100 %, à 0,001 µM la dexaméthasone n'active que le GR.
D'après : Grossmann C, et al. Transactivation via the human glucocorticoid and mineralocorticoid receptor by therapeutically used steroids in CV-1 cells: a comparison of their glucocorticoid and mineralocorticoid properties. Eur J Endocrinol 2004 ; 151(3) : 397-406.

des leucocytes dans le tissu affecté. Si cette réaction est nécessaire pour lutter contre les agressions et pour initier les processus de réparation, sa régulation est essentielle au retour à l'état homéostasique. Parmi les mécanismes régulateurs, l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et en particulier la sécrétion des GC sont essentiels ; leurs puissants effets anti-inflammatoires ont été reconnus il y a plus de 70 ans.

En effet, le 21 septembre 1948, à la Mayo Clinic (Rochester, États-Unis), une femme de 29 ans souffrant d'une polyarthrite rhumatoïde sévère put retrouver la marche après qu'on lui eût injecté une petite quantité d'un médicament expérimental, le composé « E » qui n'était autre que de la cortisone [10, 11]. Ce qui fut alors qualifié de « miracle » faisait suite aux travaux de chimistes qui, une dizaine d'années plus tôt, avaient d'abord extrait du cortisol de la glande surrénale de mouton, puis l'avaient préparé par la modification chimique des acides biliaires [12, 13]. Mais la première description des corticoïdes remonte à 1855, quand Thomas Addison reconnut que la destruction de la glande surrénale provoquait un déséquilibre hydro-ionique majeur et la mort [14]. En 1950, Edward Calvin Kendall, Thaddeus Reichstein et Philip S. Hench reçurent le prix Nobel de physiologie pour la découverte de la structure et les activités biologiques des hormones corticosurrénaliennes [15].

Dès 1950, les ophtalmologistes perçurent le potentiel majeur des GC pour le traitement des maladies inflammatoires oculaires [16]. Ils proposèrent leur instillation topique [17] et observèrent leur danger potentiel en cas d'infections virales [18]. En quelques années, les principaux effets indésirables systémiques [19] et oculaires des corticoïdes furent décrits [20]. Des formes synthétiques ou semi-synthétiques furent produites pour optimiser les effets anti-inflammatoires et réduire les effets indésirables associés notamment à la rétention hydrosodée sans que les mécanismes associés à ces effets ne soient encore compris. En effet, le récepteur des glucocorticoïdes (GR) ne fut cloné qu'en 1972 [21] et le récepteur des minéralocorticoïdes (MR) en 1987 [22], bien après que les premières modifications chimiques du cortisol n'aient été proposées pour réduire leurs effets indésirables.

Effets anti-inflammatoires des glucocorticoïdes

MÉCANISMES MOLÉCULAIRES

Au sein de la cellule, les GC agissent sur l'inflammation par trois mécanismes (fig. 16-7).

MÉCANISME GÉNOMIQUE DIRECT

Le complexe GC/GR-GR ou GC/GR-MR se déplace jusqu'au noyau, où il se lie sous forme dimérique à des séquences d'ADN appelées éléments sensibles aux glucocorticoïdes ou GRE (*glucocorticoids responsive elements*). Le complexe résultant recrute soit des protéines co-activatrices, soit des protéines co-répressives qui modifient la structure de la chromatine, facilitant ou empêchant l'assemblage de la machinerie de transcription basale et l'initiation de la transcription par l'ARN polymérase. Par ailleurs, le GR dimérisé peut également reconnaître les GRE négatifs, ce qui entraîne une inhibition de la transcription.

Les principales protéines anti-inflammatoires produites en réponse à la stimulation par les GC sont les suivantes.

- L'annexine 1 ou lipocortine 1 (codée par *Anxa1*), décrite initialement comme un inhibiteur de la phospholipase A2, inhibe l'expression et/ou l'activité d'autres enzymes inflammatoires comme l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS) dans les macrophages et la cyclo-oxygénase inductible (COX-2) dans la microglie activée. L'annexine 1 inhibe la migration des neutrophiles et des monocytes, et favorise l'apoptose des cellules inflammatoires en activant la caspase-3 [23]. Elle contribue aussi à l'élimination des cellules apoptotiques et favorise la restauration de la barrière hémato-encéphalique [24]. En inhibant la phospholipase A2, qui est une enzyme située en amont de la transformation des phospholipides en acide arachidonique, les voies des leucotriènes, des prostacyclines et des prostaglandines sont inhibées par les GC.
- DUSP1 (*dual specificity phosphatase 1*), également connue sous le nom protéine kinase (MAPK) phosphatase-1 (MKP-1), est également l'une des protéines majeures cortico-induites. Elle exerce ses effets par déphosphorylation des MAPK (ERK, p38 et la kinase c-Jun N-terminale kinase [JNK]) [25].
- GILZ (*glucocorticoid-induced leucin zipper*), dont le gène a été cloné en 1997, est induite par les GC dans toutes les cellules du sang périphérique, y compris les lymphocytes T, les monocytes et les granulocytes, mais GILZ est également produite dans les cellules dendritiques, les microglies et des tissus périphériques. Elle est impliquée dans la régulation de l'apoptose des cellules T et interagit avec plusieurs facteurs de transcription et voies de signalisation cellulaire, dont NF-κB, l'hétérodimère c-Jun/c-Fos (appelé protéine activatrice 1 [AP-1]), Raf-1 et Ras [26].

Ces protéines régulent donc des grandes voies de signalisation activées au cours des processus inflammatoires et qui induisent la production des cytokines, chimiokines, protéases et des protéines impliquées dans la perméabilité.

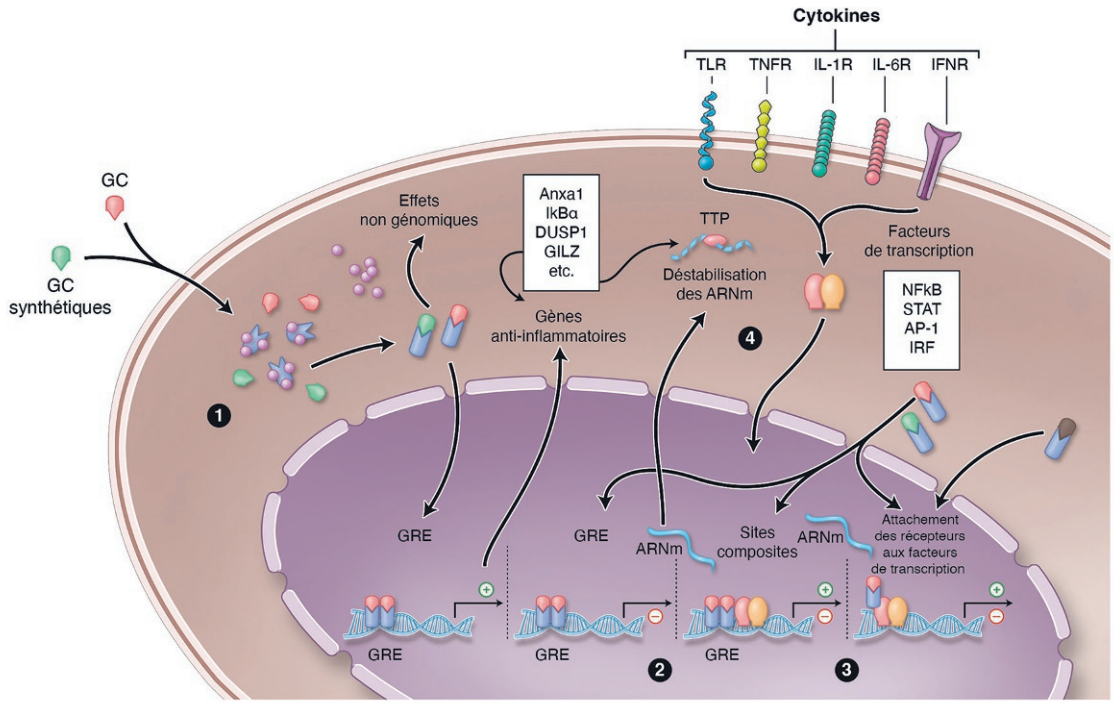


Fig. 16-7 ***Mécanismes moléculaires des activités anti-inflammatoires des glucocorticoïdes (GC).***
Les cytokines pro-inflammatoires se lient aux récepteurs membranaires qui activent les facteurs de transcription NF-κB, STAT-1, AP-1 et IRF ; ces facteurs régulent dans le noyau la transcription de molécules pro-inflammatoires. Les GC naturels ou synthétiques se lient à leurs récepteurs (1) et induisent la transcription de gènes qui codent pour des protéines anti-inflammatoires (Anxa1, DUSP1, GILZ, etc.) et répriment la production de protéines pro-inflammatoires par des mécanismes génomiques directs (2). Les complexes GC-récepteurs interfèrent aussi avec les facteurs de transcription pro-inflammatoires et inhibent la production de molécules de l'inflammation par des mécanismes génomiques indirects (3). Enfin, les complexes peuvent agir par des mécanismes non génomiques en déstabilisant des ARNm (4).
Source : Cyrille Martinet.

MÉCANISME GÉNOMIQUE INDIRECT

Le complexe GC-récepteur interagit avec d'autres facteurs de transcription, comme les facteurs nucléaires AP-1, NF-κB et Stat1 qui activent les gènes de l'inflammation. Historiquement, on pensait que de telles interactions protéine-protéine du GR expliquaient la majorité des effets répressifs du GC, mais des études portant sur l'ensemble du génome ont révélé que, dans de nombreux cas, le GR se lie plutôt à l'ADN adjacent aux facteurs de transcription susmentionnés et influence ainsi leur activité par des effets génomiques directs comme mentionné plus haut.

TROISIÈME MÉCANISME

Le troisième mécanisme est lié à des effets non génomiques sur la traduction d'ARNm ou à des effets sur des récepteurs membranaires.

Par conséquent, les activités anti-inflammatoires des GC peuvent nécessiter, ou non, la liaison du GR à l'ADN. Très récemment, des effets des GC sur les miARN ont été décrits, suggérant que les GC contribuent à une régulation très précise de l'expression de certains gènes et que ces régulations pourraient participer à leurs effets anti-inflammatoires.

Les effets non génomiques sont observés à des doses très élevées et peuvent se manifester très rapidement, en quelques minutes. La puissance des différents GC relative à leurs effets anti-inflammatoires est différente selon que l'on considère les effets génomiques qui surviennent en plusieurs heures et à des doses plus faibles que les effets non génomiques observés très rapidement à de très fortes doses [27] (fig. 16-8).

EFFETS DES GLUCOCORTICOÏDES SUR LA SIGNALISATION CELLULAIRE INFLAMMATOIRE OCULAIRE

CELLULES IMMUNITAIRES

Les GC exercent de puissants effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs qui se produisent en raison de la répression des gènes pro-inflammatoires et de l'activation des voies anti-inflammatoires dans les cellules immunitaires. Ils sont au centre d'un réseau de régulation qui bloque plusieurs voies inflammatoires.

La majorité des activités des GC sont médiées par le GR exprimé de manière ubiquitaire. Le MR est aussi exprimé dans les cellules résidentes oculaires et dans les cellules inflammatoires, et les GC agissent donc sur les deux récepteurs en fonction de leur concentration.

Les GC peuvent influencer la signalisation des récepteurs des cellules T, ou induire un réarrangement de leur cytosquelette via la phosphorylation des protéines de structures. Mais le principal mécanisme d'action des GR sur les cellules immunitaires est l'induction de la mort par apoptose des lymphocytes par l'induction de molécules pro-apoptotiques, telles que la protéine BH3 BIM, qui est activée [28], et la protéine anti-apoptotique BCL2, qui est *down*-régulée [29]. Ainsi, les fortes doses de méthylprenisolone (bolus de Solumédrol®) induisent une réduction de la population de cellules T, mais une préservation des lymphocytes B. Un deuxième mécanisme qui pourrait expliquer l'efficacité de la régulation de la réponse immunitaire par le GR est la promotion de la prolifération des lymphocytes T

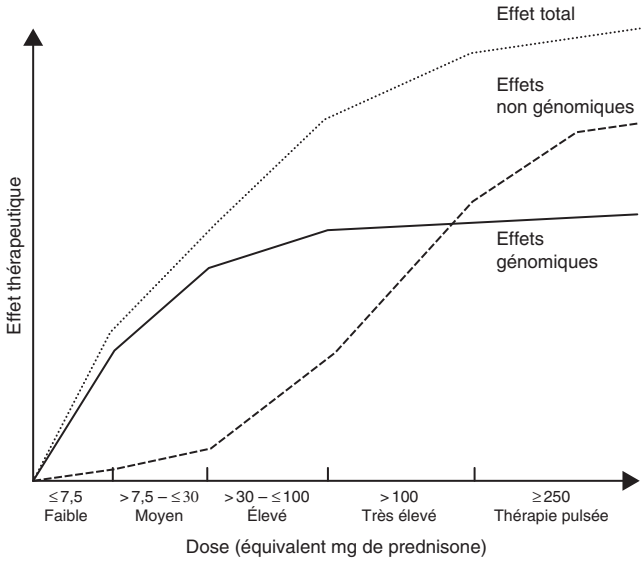


Fig. 16-8 ***Schéma représentant les différents mécanismes génomiques et non génomiques en fonction de la dose de glucocorticoïdes (GC). Ces effets ont été décrits lors de l'administration systémique.***
Il n'est pas démontré que les mêmes mécanismes interviennent localement lorsque les GC sont administrés par voie intravitréenne par exemple.

régulateurs (Treg) directement ou indirectement par l'activation des macrophages. Les macrophages ont le potentiel d'induire la fonction Treg pour maintenir l'homéostasie tissulaire, tandis que les Treg peuvent améliorer la capacité des macrophages d'engloutir les cellules apoptotiques, ce qui favorise la résolution de l'inflammation [30]. Les GC agissent sur les cellules T par l'intermédiaire de la protéine GILZ. Par exemple, GILZ s'associe au facteur nucléaire κB (NF-κB), à c-Fos et à c-Jun, et inhibe la transcription dépendante de NF-κB et d'AP-1. GILZ se lie également à Raf et Ras, inhibe l'activation des cibles en aval de Ras/Raf, y compris la protéine kinase 1 activée par des agents mitogènes (MAPK1). GILZ favorise également l'activité des cellules Treg en activant la signalisation du facteur de croissance transformant β (TGF-β). Au final, ces actions inhibent l'activation des cellules T et modulent la différenciation des cellules T *helper* (Th)-1, Th-2, Th-17, régulant ainsi les effets immunosuppresseurs des GC sur les cellules T (fig. 16-9).

Les macrophages/microglies sont les principales cellules qui régulent l'homéostasie anti-inflammatoire. Les GC régulent les différentes étapes de la biologie des macrophages, notamment la différenciation, la survie, la migration, l'activation et la polarisation [31] ainsi que le phénotype profibrotique [32]. Dans les monocytes/macrophages, les GC induisent DUSP1 qui régule négativement la production de médiateurs inflammatoires par activation de la voie JNK et contrôlent ainsi la réponse immunitaire innée [33]. Mais les GC peuvent aussi induire la production de molécules pro-inflammatoires dans les macrophages par l'activation du GR et activer la voie de l'inflammasome en augmentant l'expression de NRLP3 (*nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family, pyrin domain-containing* 3) [34]. De façon intéressante, l'activation du GR ou du MR induit une polarisation différentielle pro- ou anti-inflammatoire des macrophages [35]. De nombreux travaux ont en effet montré que le blocage du MR inactive les macrophages et la microglie oculaire, et que l'activation du récepteur est pro-inflammatoire [36].

Comme déjà mentionné, l'un des puissants mécanismes anti-inflammatoires des GC sur les polynucléaires passe par la production de l'annexine 1 qui agit à tous les stades de l'activation, la migration et la mort de ces cellules [37].

Les GC agissent aussi sur l'activité des mastocytes [38] qui sont fortement impliqués dans les mécanismes d'inflammation oculaire [39, 40], notamment par l'induction de la lipocortine 1.

CELLULES OCULAIRES RÉSIDENTES

Les cellules oculaires résidentes sont les premières à produire des cytokines pro-inflammatoires et des chimiokines, en réponse à une agression locale ou systémique. Les cellules dendritiques, les macrophages résidents et les cellules microgliales, mais aussi les cellules de l'iris, du corps ciliaire et de l'épithélium pigmentaire, les cellules gliales de Müller et même les astrocytes produisent des cytokines et de la NO synthase inductible ainsi que des molécules de réponse rapide comme la pentraxine 3, la lipocaline 2 et des molécules impliquées dans la réponse immunitaire innée. Le rôle d'une hyperactivation de la voie du complément et celui de l'inflammasome dans les cellules de l'épithélium pigmentaire ont été mis en évidence ces dernières années dans la pathogénie de la DMLA.

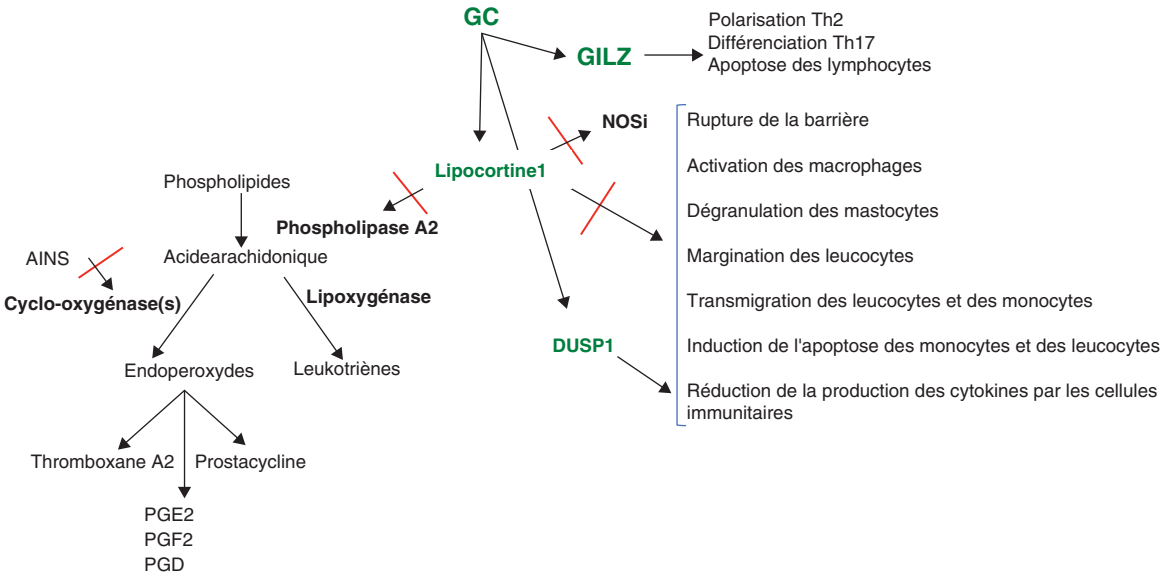


Fig. 16-9 ***Sites moléculaires et cellulaires de l'activité anti-inflammatoire des glucocorticoïdes (GC).***

Les GC agissent aussi sur la réponse inflammatoire de ces cellules. Les cellules gliales de Müller (*retinal Müller glial* [RMG] *cells*) par exemple, sont désactivées par GILZ, qui réduit la gliose et la production d'IL-1, de TNF-α, d'ICAM et de MCP-1, et inhibe la *down*-régulation de l'AQP4 [41]. Les GC inhibent aussi la production de la galectine 1 via la production de DUSP-1 dans les cellules RMG [42]. Récemment, il a été démontré que la fluocinolone réduisait la production de CCL2, d'IL-6 et d'IL-8 dans une lignée de cellules gliales de Müller humaines par son activation du GR et réduisait l'activation des cellules microgliales [43].

Les GC peuvent aussi induire l'expression de NRLP3 et activer la voie de l'inflammasome dans les cellules microgliales [34, 44]. Cela pourrait expliquer leur inefficacité dans l'inflammation associée à la DMLA.

Dans les cellules de l'épithélium pigmentaire, la triamcinolone active la phagocytose des cellules mortes par un mécanisme dépendant de l'induction de MERT-K [45], et la fluocinolone réduit l'expression de TNF-α et de la caspase 5 [46]. Dans un modèle d'uvéite expérimentale, des doses intraoculaires de dexaméthasone et de triamcinolone, équivalentes sur les signes cliniques de l'inflammation oculaire, régulent des cytokines différentes et agissent de façon différente sur l'expression et la distribution des canaux aqueux et potassiques dans les cellules gliales, démontrant que des molécules différentes agissent par des mécanismes différents, même si cliniquement l'effet anti-inflammatoire semble identique [47].

■ EFFETS DES GLUCOCORTICOÏDES SUR LES BARRIÈRES OCULAIRES

Les GC agissent sur les barrières oculaires par plusieurs mécanismes.

ACTION SUR LES CELLULES ENDOTHÉLIALES VASCULAIRES

Les GC augmentent l'expression des protéines de jonction dans les cellules endothéliales vasculaires. La dexaméthasone augmente l'expression de la claudine 5 et de l'occludine dans des cellules microvasculaires du cerveau soumise à du TNF-α [48]. Les GC restaurent la résistance transendothéliale en augmentant le contenu en zonula occludens (ZO-1) dans un modèle de traumatisme cérébral. Cet effet est médié par l'activation du GR [49]. Les GC restaurent par ailleurs l'architecture et le cytosquelette des cellules endothéliales vasculaires par l'intermédiaire de l'expression de la lipocortine [50], et ils réduisent la production de métalloprotéases impliquées dans la rupture des barrières endothéliales comme MMP-2, MMP-3 et MMP-9 [48]. L'acétonide de triamcinolone réduit la perméabilité des cellules endothéliales choroïdiennes humaines induite par l'interféron γ [51], démontrant l'efficacité des GC sur la perméabilité induite par des médiateurs de l'inflammation.

ACTION SUR LES COMPOSANTS PÉRIVASCULAIRES DE LA BARRIÈRE HÉMATORÉTINIENNE

Les cellules qui forment l'unité neuro-glio-vasculaire jouent un rôle essentiel sur la barrière hématorétinienne. Les GC activent un message entre les astrocytes, les péricytes et les cellules endothéliales par l'intermédiaire de la matrice extracellulaire et favorisent la production d'occludine, de claudine-5 et de ZO-1 dans un modèle cellulaire [52]. Par ailleurs, la dexaméthasone augmente l'expression de l'angiopoïétine 1, et diminue l'expression du VEGF dans les péricytes et les astrocytes cérébraux, mais pas dans les cellules endothéliales par un mécanisme transcriptionnel direct lié à l'activation du GR [53]. La lipocaline 2, produite rapidement par les astrocytes stimulés par des GC [54], restaure la distribution de l'occludine et de ZO-1 dans des cellules endothéliales microvasculaires cérébrales [55]. Mais la lipocaline 2 a aussi démontré des effets négatifs sur la perméabilité vasculaire cérébrale dans des modèles d'ischémie [56]. Enfin, la triamcinolone a démontré des effets bénéfiques sur la rupture de la barrière hématorétinienne dans un modèle de déplétion des cellules gliales de Müller en protégeant l'intégrité de ces cellules qui expriment le GR [57].

RÉDUCTION DE LA PRODUCTION DE CYTOKINES QUI ALTÈRENT LES JONCTIONS ET LE CYTOSQUELETTE DES CELLULES ENDOTHÉLIALES

Il s'agit d'un mécanisme indirect mais dominant dans l'effet des GC, puisque certains médiateurs, comme le TNF-α, l'histamine et d'autres neuropeptides, la NO synthase inductible ou l'interféron γ, capable d'induire directement l'ouverture des jonctions endothéliales, sont réprimés par les GC.

STABILISATION DE LA BARRIÈRE HÉMATORÉTINIENNE EXTERNE

Les GC, selon qu'ils activent soit le GR, soit le MR, peuvent avoir des effets différents sur les cellules de l'épithélium pigmentaire. L'activation du MR induit une altération de la barrière [58], alors que l'activation du GR exercerait des effets plutôt bénéfiques [59]. Dans un modèle de rupture de barrière induite par l'activation d'un stress oxydant, la triamcinolone réduit la rupture en réduisant le stress oxydant [60]. Mais cet effet est très lié au ratio GR/MR puisque, à l'inverse, l'hyperactivation du MR favorise le stress oxydant dans les cellules de l'épithélium pigmentaire [61].

Sur la barrière épithéliale cornéenne, bien que les GC exercent des effets anti-inflammatoires, ils inhibent la restauration de la barrière épithéliale par activation du MR [9].

Effets anti-œdémateux des glucocorticoïdes

Les GC sont largement utilisés pour leurs effets anti-œdémateux sur la rétine. Sur la cornée, les effets sont moins clairs et moins décrits. La réduction de l'inflammation induit une restauration de l'activité des cellules endothéliales et épithéliales, et la dexaméthasone stimule l'activité de la Na^+/K^+-ATPase dans les cellules cornéennes endothéliales de rongeur [62], mais l'activité anti-œdémateuse directe des GC sur la cornée reste à démontrer.

Sur la rétine et plus spécifiquement sur l'œdème maculaire (OM), les GC sont largement utilisés et très efficaces, pas seulement pour réduire les OM associés aux uvéites, mais aussi les OM secondaires à la rétinopathie diabétique, aux occlusions veineuses et au syndrome d'Irvine Gass.

Les GC agissent par plusieurs mécanismes.

■ RÉDUCTION DE LA PRODUCTION DES CYTOKINES ET CHIMIOKINES PRO-ŒDÉMATEUSES

Certains médiateurs de l'inflammation ont été particulièrement corrélés à l'augmentation de l'épaisseur maculaire [63], comme le TNF-α, l'IL-1β, IL-6, l'IL-8, ICAM-1, CCl2, angptl4, IGFBP3, SDF-1 et les membres de la famille du VEGF (VEGF-A et PGF-1).

Les GC réduisent les taux intraoculaires de toutes les cytokines pro-inflammatoires, mais ils réduisent peu ou pas les concentrations tissulaires de VEGF et de PGF [64, 65], ce qui n'exclut pas que l'activité du VEGF puisse être régulée localement au niveau de la barrière par les GC.

■ DÉSACTIVATION DES CELLULES INFLAMMATOIRES ET DE L'ADHÉSION DES LEUCOCYTES

Les GC sont de puissants inhibiteurs de l'adhésion leucocytaire par activation du GR, favorisant la démargination des leucocytes, réduisant l'expression de CCR4 par l'intermédiaire de l'expression d'AP1. De plus, ils polarisent les macrophages en un phénotype anti-inflammatoire [66]. Ces effets sur les leucocytes contribuent au maintien des barrières hématorétinienne et hémato-aqueuse.

■ ACTION DIRECTE SUR L'EXPRESSION DES FLUX HYDRO-IONIQUES DANS LES CELLULES GLIALES DE MÜLLER

Les cellules RMG expriment le GR et le MR. L'expression et la distribution des pompes à eau, les aquaporines 1 et 4, et des transporteurs ioniques potassiques tels que Kir4.1 sont sous la régulation des GC. La dexaméthasone et la triamcinolone agissent de façon différenciée sur l'expression et la localisation subcellulaire de ces transporteurs, selon leur liaison préférentielle au GR ou au MR [67, 68]. Ces effets indiquent que les GC agissent directement sur le drainage de l'eau et des ions par les cellules gliales et les systèmes de drainage lymphatique [63]. Cela explique l'effet rapide et puissant des GC qui dépasse le rétablissement des barrières vasculaires.

■ ACTION SUR LES MASTOCYTES

Les mastocytes sont abondants dans la conjonctive, le limbe et la choroïde. Leur dégranulation libère des monoamines vasodilatatrices comme l'histamine, mais aussi du TNF-α et des neuropeptides fortement vasodilatateurs et inducteurs de rupture de la barrière vasculaire et de l'épithélium pigmentaire. Les GC réduisent le nombre des mastocytes et inhibent leur dégranulation [69].

Effets angiostatiques des glucocorticoïdes

Les GC sont connus pour induire des effets vasculaires. Le test de McKenzie, fondé sur le blanchiment de la peau, a servi de base à la classification de la puissance des GC et de leur absorption cutanée [7]. Ce test utilise la quantification visuelle du blanchiment de la peau après 8 à 48 heures d'exposition à différents GC appliqués par voie topique. Bien que ce test soit largement utilisé, le mécanisme exact du blanchiment de la peau reste inexpliqué. Les effets des stéroïdes sur les vaisseaux en croissance ont été décrits initialement par Folkman et Ingber [70]. Ils ont montré que seule une faible dose de dexaméthasone (0,2 µg/µl) ou d'hydrocortisone (5-6 µg/ml) pouvait induire la régression et empêcher la croissance de néovaisseaux dans la membrane chorio-allantoïde. Des doses élevées, supérieures à 10 µg/ml, sont, en revanche, toxiques. Les expériences de Folkman avec des stéroïdes chimiquement modifiés ont démontré que l'effet vasculaire n'était pas lié à l'activité des corticoïdes sur leur récepteurs, mais à leur effet sur la membrane basale des vaisseaux en croissance. Il est donc possible que les GC exercent des effets angiostatiques par des mécanismes liés à la structure même des molécules plus qu'à des mécanismes spécifiques.

Dans de nombreux modèles oculaires d'angiogenèse et de pathologies humaines, la croissance des néovaisseaux s'inscrit dans un processus complexe de cicatrisation, où l'inflammation et l'angiogenèse sont étroitement liées. Par conséquent, les effets des GC résultent à la fois d'une forte activité anti-inflammatoire et d'un effet direct mais peu clair sur les vaisseaux. Selon les études et les types de GC et de vaisseaux, les GC sont soit angiostatiques, soit pro-angiogéniques sur les vaisseaux en croissance. Par exemple, l'activation du MR dans les néovaisseaux choroïdiens est plutôt pro-angiogénique [71] et les GC n'ont pas montré d'efficacité dans les néovaisseaux choroïdiens de la DMLA.

Certaines études suggèrent que les GC peuvent avoir des effets sur les vaisseaux quiescents. Les cellules endothéliales et les péricytes des veines de lapins traités par 4 mg/kg d'acétate de méthylprednisolone pendant 4 semaines montrent des altérations ultrastructurales [72], suggérant que les stéroïdes in vivo peuvent être toxiques pour le système vasculaire. Cette observation est en accord avec les ecchymoses cutanées superficielles connues après une corticothérapie à long terme. L'acétonide de triamcinolone a également induit une toxicité directe des cellules endothéliales rétiniennes in vitro et une altération de la choriocapillaire du rat in vivo [73]. Chez l'homme, à ce jour, ni les études, ni la pratique clinique n'ont montré d'effets toxiques directs des GC administrés à fortes doses dans le vitré, sur les vaisseaux de la rétine ou de la choroïde. Mais aucune étude spécifique n'a été conduite pour étudier cet effet.

À ce jour, les GC sont utilisés comme adjuvants du traitement par photothérapie dynamique ou par anti-VEGF afin de réduire les néovaisseaux choroïdiens de la DMLA, mais ils sont efficaces pour limiter les phénomènes exsudatifs des néovaisseaux inflammatoires des choroïdites ou dans le cadre de pathologies inflammatoires de la surface oculaire.

Voies d'administration et formes galéniques

Nous décrivons ici les formes commercialisées en France uniquement. Le tableau 16-2 détaille les formulations qui ont une AMM pour une utilisation en ophtalmologie.

De nombreuses formulations comprennent une association de GC et d'antibiotique.

D'autres préparations injectables sont utilisées en pratique courante, hors AMM, pour des injections péri-oculaires et intraoculaires. En particulier, l'acétonide de triamcinolone (40 mg/ml) (Kenacort®) est une suspension de cristaux de taille non calibrée dans un excipient alcoolique (alcool benzylique). Les études expérimentales n'ont pas montré de toxicité oculaire des excipients aux concentrations contenues dans le Kenacort®. En revanche, les concentrations intrarétiniennes de triamcinolone au contact des cristaux peuvent être très

Tableau 16-2 – Formulations de glucocorticoïdes qui ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour une utilisation en ophtalmologie.

	Dénomination commune internationale		Nom de la spécialité pharmaceutique	Concentration ou dosage
	Corticoïde	Molécule associée		
Corticoïde seul	Dexaméthasone	–	Maxidex® 0,1 % collyre	0,10 %
	Dexaméthasone	–	Ozurdex® 700 µg implant intravitréen dégradable	700 µg
	Dexaméthasone phosphate sodique	–	Dexafree® 1 mg/ml collyre en solution en récipient unidose	0,10 %
	Dexaméthasone phosphate sodique	–	Dexocol® 1 mg/ml collyre en solution	0,10 %
	Fluorométholone	–	Flucon® collyre	0,10 %
	Hydrocortisone phosphate sodique	–	Softacort® 3,35 mg/ml collyre en solution en récipient unidose	0,335 %
	Acétonide de fluocinolone	–	Iluvien® Implant intravitréen non dégradable	190 µg
Corticoïde + aminoside	Dexaméthasone	Tobramycine	Tobradex® collyre en suspension	0,10 %
	Dexaméthasone	Tobramycine	Todexal® 3 mg/1 mg par ml collyre en suspension	0,10 %
	Dexaméthasone phosphate sodique	Framycétine sulfate	Frakidex® collyre	0,10 %
	Dexaméthasone phosphate sodique	Framycétine sulfate	Frakidex® pommade ophtalmique	0,10 %
	Dexaméthasone phosphate sodique	Néomycine sulfate	Chibro Cadron® collyre en solution	0,10 %
	Acétonide de triamcinolone	Néomycine sulfate	Cidermex® pommade ophtalmique	0,03 %
Corticoïde + deux antibiotiques	Dexaméthasone	Néomycine sulfate + polymyxine B sulfate	Maxidrol® collyre	0,10 %
	Dexaméthasone	Néomycine sulfate + polymyxine B sulfate	Maxidrol® pommade ophtalmique	0,10 %
Corticoïde + tétracycline	Dexaméthasone	Oxytétracycline	Sterdex® pommade ophtalmique	0,267 mg/capsule molle

élevées et exposer le patient à un risque de toxicité [74]. Cette préparation n'est pas approuvée pour les injections péri- ou intraoculaires. La durée d'action de la suspension d'acétonide de triamcinolone est d'environ 4 à 6 mois et résulte de la dissolution très lente, in situ, des cristaux. Dans le compartiment vitréen, la pharmacocinétique est peu prédictible et dépend de la taille des cristaux. Plusieurs formulations, adaptées à l'utilisation ophtalmologique, ont été développées et sont commercialisées dans différents pays. Les études ont montré que plus la taille des cristaux est calibrée et réduite, moins la durée d'action est longue.

Les injections sous-ténoniennes sont également réalisées hors AMM. Elles exposent à un risque faible de fonte et de nécrose sclérale, parfois compliquées de surinfections [75]. Ce risque pourrait être accru chez des patients présentant des maladies auto-immunes.

Le phosphate sodique de dexaméthasone (4 mg/ml) injectable est utilisé en injection sous-conjonctivale, également hors AMM. La pénétration intraoculaire dans les segments antérieur et postérieur est accrue par rapport à des instillations fréquentes, mais le passage systémique doit être pris en compte lorsqu'on s'adresse à des patients à risque (diabète, immunodépression, par exemple) et chez l'enfant (voir chapitre 2).

Effets indésirables des glucocorticoïdes

EFFETS INDÉSIRABLES DES GLUCOCORTICOÏDES ADMINISTRÉS PAR VOIES EXTRAOCULAIRES

Les GC induisent un nombre considérable d'effets indésirables, dont certains peuvent conduire à une morbidité, voire à une mortalité (fig. 16-10). Dans tous les domaines de la médecine, il est recommandé de réduire les doses et la durée de la corticothérapie systémique. Des études récentes ont montré que 90 % des patients traités par corticothérapie pour une durée de 60 jours, ou plus, présentent des effets indésirables, même à des doses faibles (< 7,5 mg/jour). Les principaux effets, par ordre de fréquence, sont le risque d'ulcère gastroduodénal, le risque infectieux, les risques psychiatriques, puis métaboliques et cardiovasculaires. Mais d'autres effets sont observés tels que l'atrophie cutanée, l'ostéonécrose aseptique de la tête fémorale, l'ostéoporose, l'hirsutisme et le syndrome de Cushing.

Les effets oculaires sont fréquents, en particulier la survenue d'une cataracte dans 10 à 35 % des cas selon les études, même à des doses faibles (< 5 mg/jour) [76]. Le glaucome cortisonique résulte non seulement des traitements oculaires locaux, mais aussi des traitements systémiques. L'hypertonie est observée dans 5 à 10 % des cas avec une augmentation de la pression intraoculaire de 1,4 mmHg par 10 mg/jour d'équivalent en prednisone. De même, la durée du traitement influe sur le risque qui devient important après 10 mois de traitement continu. Mais l'hypertonie oculaire survient le plus volontiers chez des sujets qui ont une prédisposition génétique, et elle peut survenir plusieurs années après l'arrêt du traitement ce qui suggère que des mécanismes épigénétiques puissent intervenir. Les voies cutanée et nasale pourraient induire plus de glaucome que la voie orale, mais les études rapportent des fréquences très variables dans la mesure où la surveillance oculaire n'est pas systématique [77].

La cataracte sous-capsulaire postérieure est une complication fréquente quelle que soit la voie d'administration, systémique, nasale, laryngée ou cutanée. L'incidence augmente avec la durée et la dose de traitement. Elle est survenue dans 15 % des cas après 4 ans de traitement par prednisone à une dose inférieure à 10 mg par jour, et son incidence a augmenté à 30 % quand la dose était de 10 à 15 mg/jour et a atteint 80 % quand la dose dépassait 15 mg/jour. Chez des enfants traités pour syndrome néphrotique pendant environ 5 ans, la fréquence de cataracte a été de 20 %, et dépend de la durée du traitement et de la posologie de GC [78]. Alors qu'il est rare que les adultes présentent des cataractes avant la première année de traitement, celles-ci peuvent apparaître plus tôt chez les enfants. D'autres effets généraux sont classiquement décrits, en particulier le déséquilibre d'un diabète, l'hypertension artérielle et les risques infectieux, notamment chez des patients diabétiques.

Il est important de retenir que les voies péri-oculaires ne sont pas des voies locales et que le passage systémique important expose les patients à des complications générales qu'il convient de connaître et de dépister.

CHORIORÉTINOPATHIE SÉREUSE CENTRALE (CRSC)

La CRSC est favorisée et aggravée par les GC administrés par voie générale et locorégionale, mais pas par les injections intraoculaires de GC [79, 80]. Le risque est plus important pour les formes orales, nasales, articulaires et cutanées [81–90]. Des formes sévères et bilatérales sont observées chez des patients greffés sous corticoïdes. La CRSC peut apparaître dans les 1 à 4 semaines qui suivent le début du traitement, mais est parfois retardée, ce qui suggère sur les GC puissent agir par des mécanismes épigénétiques. La survenue de CRSC est rare, mais environ 30 % des cas de CRSC ont des antécédents de corticothérapie. Le lien mécanistique entre les GC et la CRSC reste mal compris et pourrait faire intervenir une activation pathogénique de la voie minéralocorticoïde oculaire [91]. Cette hypothèse a conduit à proposer la prise d'antagoniste des MR dans le traitement de la CRSC, mais cette indication reste débattue. En cas de CRSC chronique, associée à une épithéliopathie diffuse, la prise de GC doit être évitée. Si elle est indispensable, il faut réaliser un suivi rapproché et traiter toute région active. L'arrêt de la corticothérapie est recommandé si une CRSC a été déclenchée par la prise de GC.

EFFETS INDÉSIRABLES DES GLUCOCORTICOÏDES ADMINISTRÉS PAR VOIE OCULAIRE

Les GC administrés par voie topique, péri-oculaire ou intraoculaire induisent des effets indésirables de fréquences variables qui dépendent du médicament, de la dose et de la voie

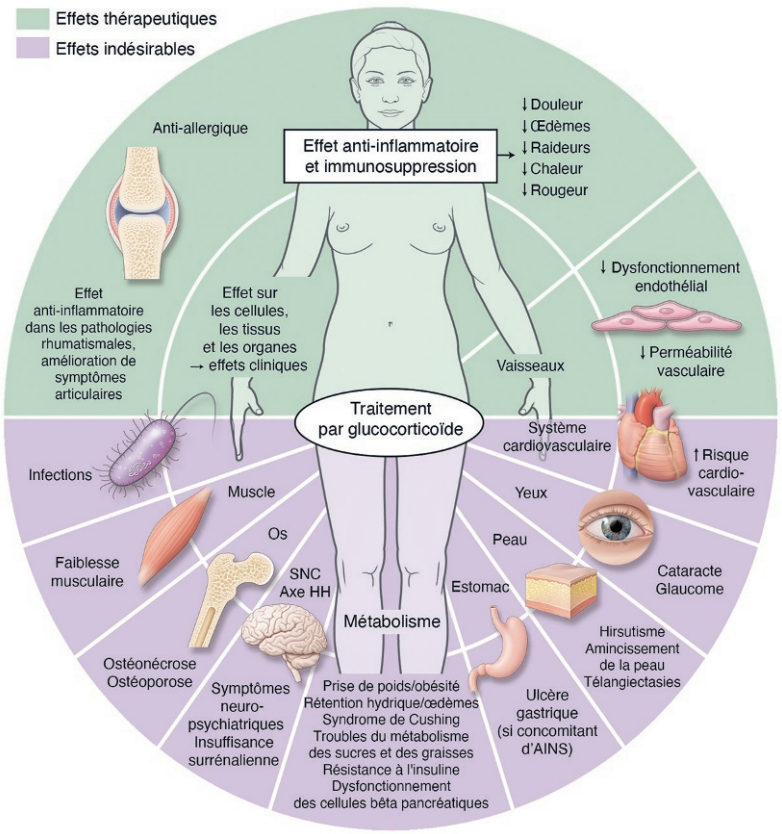


Fig. 16-10 ***Effets indésirables généraux des glucocorticoïdes.***
Source : Cyrille Martinet.

d'administration. Le passage systémique des GC instillés doit être considéré quand la fréquence d'instillation est importante, en particulier chez l'enfant chez lequel une suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien a été rapportée après un traitement de GC instillés après chirurgie d'une cataracte congénitale [92]. Ce freinage de l'axe peut durer plus de 6 mois chez l'enfant et avoir des conséquences sur sa croissance.

Quelle que soit la voie d'administration oculaire, qu'il s'agisse de l'instillation de collyres, d'injections péri-oculaires ou intraoculaires, les GC induisent des effets oculaires.

Les risques de cataracte et d'hypertonie des collyres instillés dépendent de la structure de la molécule et de sa pénétration intraoculaire.

HYPERTONIE OCULAIRE

Une hypertonie oculaire est, le plus souvent, observée dans les 2 à 8 semaines après le début du traitement topique et régresse généralement en 1 à 3 semaines après l'arrêt du traitement. Un glaucome à angle ouvert sous-jacent favorise une augmentation plus importante de la pression intraoculaire.

L'hypertonie cortisonique serait associée à des facteurs de prédisposition génétique et/ou épigénétique. Sur une population de volontaires sains qui ont reçu une instillation de GC, trois groupes ont pu être distingués. Le premier groupe a présenté une légère mais rapide augmentation de la pression intraoculaire de 1,6 mmHg qui est restée stable pendant les 4 semaines d'observation. Les deuxième et troisième groupes ont présenté une augmentation constante de la pression qui a atteint 10 mmHg dans le deuxième groupe et a dépassé 16 mmHg à 4 semaines dans le troisième groupe. Par ailleurs, l'antécédent familial de glaucome chronique à angle ouvert est un facteur de prédisposition pour une hypertonie cortico-induite supérieure à 5 mmHg. D'autres facteurs de prédisposition incluent l'âge et la myopie supérieure à 5 D [93].

Le risque de glaucome dépend aussi du type de GC. Il est plus élevé pour la dexaméthasone 0,1 % et l'acétate de prednisolone (plus de 50 % des cas à 6 semaines) que pour la fluorométholone (33 %) [76]. Le mécanisme de l'hypertonie est associé à une modification de la matrice extracellulaire produite par les cellules trabéculaires qui expriment les récepteurs aux GC [94, 95], ainsi qu'à une réduction des mécanismes d'autophagie [96]. Les modifications du trabéculum seraient GR-dépendantes [97].

CATARACTES

L'instillation de GC induit des cataractes sous-capsulaires chez l'adulte et chez l'enfant. En général, les patients se plaignent d'éblouissements et de photophobie, mais rarement d'une baisse importante de l'acuité visuelle. L'arrêt du traitement ralentit la progression de la cataracte, mais elle n'est jamais réversible. Les mécanismes de la cataracte cortico-induite sont mal compris, mais il est admis qu'elle est plus fréquente, aux États-Unis, dans la population hispanique et en cas de diabète.

INFECTIONS

Les GC exposent au risque de réactivation d'infection par HSV et augmentent la gravité des kératites herpétiques. Ils favorisent également les infections fongiques, parasitaires et bactériennes. L'utilisation de GC pour réduire les signes inflammatoires et limiter les processus cicatriciels secondaires à des infections doit être encadrée par des traitements anti-infectieux efficaces. Des cas de rétinite virale ou fongique ont été rapportés après injection péri-oculaire ou intraoculaire de GC.

RETARD DE CICATRISATION ÉPITHÉLIALE

Les GC systémiques et locaux peuvent retarder la cicatrisation des lésions épithéliales par un mécanisme lié à l'activation du MR, dont les antagonistes suppriment les effets néfastes des GC sur la cicatrisation épithéliale [9].

INFLAMMATION OCULAIRE

Une uvéite paradoxale avec des signes cliniques d'uvéite antérieure a été décrite après instillation de dexaméthasone ou d'acétate de prednisolone, plus fréquemment chez des patients mélanodermes [98, 99]. Ces effets pro-inflammatoires des GC ont été décrits dans d'autres tissus, associés à une suractivation de la voie minéralocorticoïde qui est pro-inflammatoire au niveau des cellules immunitaires et dans les tissus oculaires, activant en particulier l'inflammasome.

TOXICITÉ RÉTINIENNE

La toxicité rétinienne des différents GC a été largement débattue lors de l'emploi par voie intravitréenne de différentes formulations d'acétonide de triamcinolone (n'ayant d'AMM que pour une injection intra-articulaire). Les GC étant de puissants anti-inflammatoires, ils peuvent masquer in vivo leur toxicité. Plusieurs études ont démontré que les GC exercent in vitro une réduction de la viabilité des cellules de l'épithélium pigmentaire et gliales rétiniennes humaines de Müller, avec une plus grande sensibilité de ces cellules gliales par rapport aux cellules de l'épithélium pigmentaire. Les formes cristallines sont toxiques en raison de la déstabilisation des membranes plasmiques, mais le médicament lui-même, en solution (solubilisé dans de l'alcool benzylique à 1 %), reste toxique à des doses qui dépendent principalement de la lipophilie de la forme chimique ; plus la forme est lipophile, plus elle est toxique et induit une mort cellulaire par paraptose [74], une forme de mort cellulaire programmée indépendante de la cascade, caractérisée par une vacuolisation cytoplasmique et décrite dans les maladies neurodégénératives [100]. Des expériences réalisées sur des cellules primaires de l'épithélium pigmentaire ont montré que la triamcinolone réduisait l'expression basale de la COX-2 et du VEGF [101], qui est nécessaire au maintien de la choriocapillaire. Les conséquences cliniques de ces observations pourraient apparaître sur le long terme après des années d'exposition de la rétine aux GC. La libération contrôlée de faibles doses de GC à partir d'implants intraoculaires pourrait réduire les risques de toxicité rétinienne à long terme [102, 103].

Les GC peuvent être administrés par des voies péri-oculaires ou intravitréenne avec des formulations qui n'ont pas d'AMM pour ces voies d'administration (acétonide de triamcinolone ou phosphate disodique de dexaméthasone). Des études comparatives montrent que la voie intraoculaire est plus efficace que les voies péri-oculaires pour réduire l'OM inflammatoire, mais qu'elle ne réduit ni la fréquence, ni la sévérité des effets indésirables oculaires [104]. De plus, ces voies exposent à des effets indésirables généraux du fait du passage systémique.

Indications des glucocorticoïdes

Les GC sont fréquemment utilisés pour traiter les pathologies de la surface oculaire, en postopératoire des chirurgies intraoculaires, de la cornée et des tissus péri-oculaires, dans le traitement des pathologies inflammatoires intraoculaires et des OM.

Nous ne détaillerons pas les indications qui sont multiples dans tous les domaines de l'ophtalmologie. Les GC sont efficaces sur tous les signes de l'inflammation des tissus oculaires et sur les OM inflammatoires et a priori non inflammatoires. En fonction des étiologies, il est indispensable de prescrire un agent anti-infectieux adapté.

Dans certaines pathologies inflammatoires spécifiques, les GC ne sont cependant pas efficaces, par exemple dans les OM associés aux néovaisseaux choroïdiens de la DMLA, bien qu'ils puissent être prescrits en adjuvants d'autres traitements comme la photothérapie dynamique. Dans certaines pathologies, en particulier celles qui touchent la choroïde, la rétine et le nerf optique, les GC sont utilisés à forte dose sans que des études randomisées n'aient démontré leur intérêt par rapport à une observation simple. Leur prescription et les voies d'administration retenues sont également souvent une « question d'école » et ne reposent pas sur une médecine fondée sur des preuves. Il convient alors de peser le bénéfice/risque de ces traitements. Les effets bénéfiques peuvent conduire les patients à des automédications qu'il faut prévenir au risque de voir survenir des complications au long cours.

Contre-indications et précautions d'emploi

ANAMNÈSE

Une anamnèse détaillée est nécessaire avant toute instauration d'une corticothérapie. Sur le plan oculaire, il faut rechercher un glaucome, une hypertonie cortisonique antérieure, des antécédents familiaux de glaucome, d'infection herpétique, et un diabète méconnu. Le glaucome contrôlé ne contre-indique pas la corticothérapie mais une surveillance accrue et un ajustement thérapeutique sont nécessaires.

Sur le plan général, avant d'instaurer une corticothérapie per os, il faut rechercher des antécédents psychiatriques et leurs traitements, un ulcère gastrique, une insuffisance rénale, des antécédents cardiovasculaires, un diabète, une hypertension et de l'ostéoporose. La recherche de tuberculose par la réalisation d'un Quantiféron® est recommandée. Il est conseillé de se rapprocher du médecin généraliste ou de l'interniste pour être accompagné dans la prescription en cas de doute. En cas de diabète, si une corticothérapie par voie générale est requise, il est préférable de se mettre en rapport avec le généraliste ou le diabétologue, car une déstabilisation de l'équilibre glycémique doit être anticipée. Chez l'enfant, il est préférable de se référer au pédiatre.

Dès la première semaine de corticothérapie générale, une suppression de l'axe hypothalamo-hypophysaire et une suppression de la production d'hormones surrénaliennes peuvent survenir, exposant à des risques vitaux en cas de stress, traumatisme ou chirurgie, qui nécessiteraient une supplémentation cortisonique.

Des interactions médicamenteuses doivent être recherchées. Certains médicaments accélèrent le métabolisme des corticoïdes ; c'est le cas des inducteurs enzymatiques (rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital). Les GC peuvent également modifier l'activité des anticoagulants.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

CORTICOTHÉRAPIE GÉNÉRALE

Avant d'introduire une corticothérapie systémique, il est recommandé d'effectuer un bilan infectieux (tuberculose par exemple). Pour un traitement à long terme, il est impératif de rechercher les doses efficaces les plus faibles. Le traitement doit également être accompagné de mesures préventives visant à limiter certains effets indésirables : régime pauvre en sel, en sucre rapide et riche en protéines, activité physique, apport de calcium-vitamine D voire de bisphosphonates dans certains cas, traitement anti-ulcéreux.

Le médicament glucocorticoïde est administré en une seule prise quotidienne le matin au réveil, au moment du pic nycthéméral de sécrétion afin de permettre le maintien d'une stimulation hypothalamo-hypophysaire et de minimiser les effets de la corticothérapie sur le sommeil. L'arrêt d'un traitement de plus de 2 semaines doit être progressif pour permettre une relance étalée de la sécrétion physiologique de la corticosurrénale mise au repos et pour éviter la survenue d'une insuffisance surrénale aiguë.

L'administration de fortes doses de méthylprednisolone par voie intraveineuse se fera toujours en milieu hospitalier en vue de surveiller les effets du traitement (risque de poussée hypertensive en particulier).

En cas d'infection, sur terrain immunodéprimé, le traitement ne doit pas être interrompu, mais plutôt renforcé, l'épisode représentant une agression devant laquelle l'organisme ne dispose pas du fonctionnement corticosurrénal physiologique.

Il est important de vérifier les antécédents de glaucome et de mesurer la pression intraoculaire. Un examen complet à la recherche d'une cataracte et d'un glaucome doit être programmé régulièrement. En cas de CRSC, si la corticothérapie est vitale, une surveillance accrue sera réalisée et un traitement par laser ou photothérapie dynamique (PDT) sera réalisé.

CORTICOTHÉRAPIE LOCALE

Il convient de vérifier les antécédents infectieux (herpès), la tension intraoculaire et les antécédents personnels et familiaux de glaucome. Il faut associer un traitement hypnotisant et réaliser un champ visuel si besoin, et surveiller la pression intraoculaire à 8 jours, puis chaque mois et plus si besoin. Des anti-infectieux adaptés sont associés s'il existe des signes d'infection oculaire. Une décroissance progressive des doses de collyre est recommandée pour éviter des effets rebonds.

Conclusion

Pour optimiser l'utilisation des corticoïdes dans les maladies oculaires, réduire leurs effets indésirables et identifier le médicament le plus adapté pour soulager des symptômes et des signes spécifiques, il est nécessaire de mieux comprendre le mécanisme d'action de ces médicaments. À ce jour, un nombre réduit de glucocorticoïdes (GC) synthétiques sont couramment utilisés soit par voie topique, soit par injection oculaire. Ils sont choisis principalement en raison de leur biodisponibilité pour l'instillation locale, ou selon une classification de puissance déduite d'autres domaines de la médecine et d'autres organes. La puissance des GC est spécifique du tissu exposé peut ne pas être strictement liée aux affinités de la liaison aux récepteurs et à la quantité de récepteurs aux glucocorticoïdes [105], mais dépend également de cofacteurs et de *down*-régulations [106]. Une nouvelle classification des différents GC selon leurs effets oculaires spécifiques, bénéfiques et indésirables permettrait une utilisation optimisée de ces médicaments aux multiples effets thérapeutiques.

16.3. Implants intraoculaires de corticoïdes

A. Rezkallah, L. Kodjikian

Introduction

L'œdème maculaire est classiquement défini comme étant un épaississement maculaire dont la cause est une rupture des barrières hématorétiniennes (BHR), notamment l'interne. La rupture des BHR peut survenir dans différentes pathologies : diabète, inflammation, occlusions veineuses. La chronicisation de l'œdème maculaire entraîne progressivement une altération du tissu rétinien définitive et une baisse d'acuité visuelle possiblement irréversible, représentant ainsi un important enjeu thérapeutique. Les corticoïdes par voie intravitréenne sont essentiellement indiqués dans le traitement de certains œdèmes maculaires. Différents potentiels mécanismes d'action sont mis en jeu, notamment les effets anti-inflammatoires (inhibition des prostaglandines et des leucotriènes, inhibition du NF-κB, restauration de la concentration des molécules anti-inflammatoires, désactivation des cellules microgliales), les effets anti-angiogéniques, la stabilisation des jonctions serrées et la diminution de l'œdème des cellules de Müller.

Implant de dexaméthasone

Formulation et composition

Un implant contient 700 µg de dexaméthasone (fig. 16-11) et est composé d'une matrice biodégradable avec mélange de polymères d'acide polylactique et polyglycolique dont la dégradation en dioxyde de carbone et en eau va libérer progressivement la molécule active.

D'une longueur de 6 mm et d'un diamètre de 0,46 mm, il est injecté dans le vitré à la pars plana grâce à un dispositif d'injection à usage unique doté d'une aiguille creuse 22 G (fig. 16-12).

La dexaméthasone présente une action anti-inflammatoire 30 fois plus importante que celle de l'hydrocortisone, et 5 à 6 fois plus importante que celle de la triamcinolone. La dexaméthasone est aussi plus hydrophile que la triamcinolone, ce qui

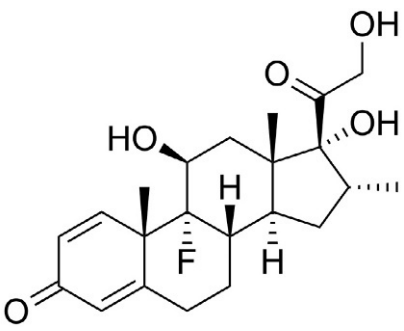


Fig. 16-11 *Structure de la dexaméthasone.*

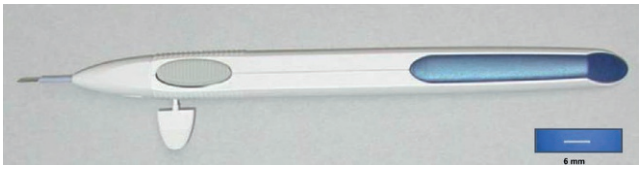


Fig. 16-12 *Injecteur Ozurdex® 22 G et implant de dexaméthasone.*

permet d'obtenir des concentrations intravitréennes de produit actif plus élevées. La demi-vie de base de la dexaméthasone est de 5 heures 30. L'adjonction d'un polymère rallonge cette dernière et permet une action et une rémanence de la dexaméthasone sur 6 mois.

Libération

Chez le singe, il a été mis en évidence par Chang-Lin et al. que les taux intravitréens et intrarétiniens de dexaméthasone suivaient une évolution biphasique [107]. Cette évolution correspond à la fragmentation du dispositif :

- à 2 mois de l'injection : pic de concentration atteint dans la rétine et le vitré ;
- entre 2 et 3 mois : diminution rapide de la concentration de dexaméthasone ;
- après 3 mois : atteinte du plateau qui se maintient pendant 6 mois.

Dans une autre étude chez le lapin, la même équipe a également démontré que les concentrations intravitréennes et intrarétiniennes n'étaient pas modifiées par le statut vitrectomisé ou non vitrectomisé de l'œil dans lequel se faisait l'injection [108]. Une étude clinique chez l'homme a mis en évidence l'absence de différence de profil d'efficacité et de sécurité concernant les œdèmes maculaires diabétiques entre les yeux vitrectomisés et non vitrectomisés [109]. Le profil d'efficacité ne semble pas non plus différé chez l'homme avant et après vitrectomie [110]. Aucune diffusion systémique de dexaméthasone n'a été mise en évidence après injection intravitréenne d'Ozurdex® [108].

Indications

Selon les résumés des caractéristiques du produit (RCP), l'implant de dexaméthasone est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant :

- une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD), chez des patients pseudophakes, ou pour lesquels un autre traitement est contre-indiqué ou pas assez efficace. Un arbre décisionnel a été publié récemment pour l'OMD [111] ;
- un œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse rétinienne ;
- une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non infectieuse.

■ EFFETS INDÉSIRABLES

HYPERTONIE OCULAIRE

La principale crainte lors de l'injection intravitréenne d'un implant de dexaméthasone est la survenue d'une hypertonie intraoculaire. Les hypothèses physiopathologiques proposées pour l'hypertonie oculaire cortico-induite comprennent le dysfonctionnement du réseau trabéculaire dû à l'augmentation du dépôt de la matrice extracellulaire, l'inhibition de la phagocytose, l'altération du cytosquelette du filtre trabéculaire et l'augmentation des molécules d'adhésion cellulaire. Dans l'étude GENEVA [112], les niveaux de pression intraoculaire (PIO) ont atteint un pic à la fin du 2e mois et se sont normalisés au 6e mois ; 24 % des patients ont nécessité l'introduction d'un traitement hypotonisant. Dans l'étude MEAD [113], un tiers des patients ont présenté une élévation de la PIO (≥ 25 mmHg) pendant toute la durée de l'étude. Comme dans le cas de GENEVA, cette élévation de la PIO s'est résorbée dans les 6 mois. Dans l'étude de tolérance SAFODEX-2 [114], l'incidence de l'hypertonie oculaire (définie cette fois par une augmentation de la PIO > 25 mmHg et/ou de 10 points) dans les yeux injectés était de 32,6 %. L'incidence de l'hypertonie oculaire était statistiquement plus élevée chez les patients atteints d'occlusions veineuses rétiniennes et d'uvéite par rapport à ceux atteints d'OMD. Un traitement hypotonisant a été introduit dans plus d'un tiers des yeux (36,8 %).

Le jeune âge, le sexe masculin, l'uvéite, les occlusions veineuses rétiniennes et un glaucome préexistant traité par au minimum une bithérapie plutôt que par une monothérapie et une longueur axiale supérieure à 25 mm sont apparus comme des facteurs de risque d'hypertonie secondaire aux injections intravitréennes d'implants de dexaméthasone. Il n'existait cependant aucun effet cumulatif dans le temps avec le nombre d'injections [111].

CATARACTE

Un autre effet indésirable connu est la survenue d'une cataracte. Avec un suivi court, l'étude GENEVA n'a pas constaté de progression significative de la formation de la cataracte [112]. Dans l'étude MEAD, 67,9 %, 64,1 % et 20,4 % des patients ont présenté une cataracte invalidante dans les groupes de 0,7 mg, 0,35 mg et 0,5 mg respectivement. Le taux de chirurgie de la cataracte au cours de l'étude était de 59,2 %, 52,3 % et 7,2 % respectivement. La majorité des cataractes étaient visuellement significatives au cours de la première année.

AUTRES COMPLICATIONS

Aucune différence significative dans la survenue d'une hémorragie vitréenne n'a été retrouvée dans l'étude GENEVA. La vitesse d'insertion de l'implant dans la cavité vitréenne d'un œil vitrectomisé peut être à l'origine d'une majoration d'un risque d'hémorragie intravitréenne [115]. Aucune étude n'a trouvé une différence significative dans les déchirures ou les décollements de la rétine avec l'injection intravitréenne d'implant de dexaméthasone [116].

Khurana et al. ont étudié 15 patients avec 18 épisodes de migration de chambre antérieure de l'implant de dexaméthasone [117]. L'aphakie et la rupture capsulaire postérieure sont des contre-indications à l'usage de l'implant de dexaméthasone.

Implant d'acétonide de fluocinolone (FAc)

■ FORMULATION ET COMPOSITION

L'acétonide de fluocinolone (FAc) (fig. 16-13) est un implant intravitréen non biodégradable à libération prolongée jusque 3 ans. Les excipients sont l'alcool polyvinylique, le tube en polyimide et l'adhésif siliconé. Contenant 0,19 mg de principe actif, il relargue environ 0,2 µg de produit par jour [118]. Il mesure 3,5 mm de longueur et 0,37 mm de diamètre.

Son injection se fait au travers de la pars plana grâce à un injecteur 25 G (fig. 16-14).

■ LIBÉRATION

La pharmacocinétique et la pharmacodynamie de l'implant chez l'homme ont été décrites dans l'étude FAMOUS [119]. Celle-ci montrait que le pic de concentration de FAc apparaissait au bout de 7 jours chez la majorité des patients, puis amorçait une décroissance au cours des six premiers mois. Les concentrations restaient stables entre les mois 12 et 36. Aucune diffusion systémique de fluocinolone n'a été mise en évidence après injection intravitréenne. Le profil de libération est moins abrupt que celui de la dexaméthasone, avec des taux aqueux moyens de FAc dans les yeux humains de 2,2 ng/ml à 1 mois, 1,8 ng/ml à 3 mois et de 0,5 à 1,2 ng/ml entre 6 et 36 mois [119].

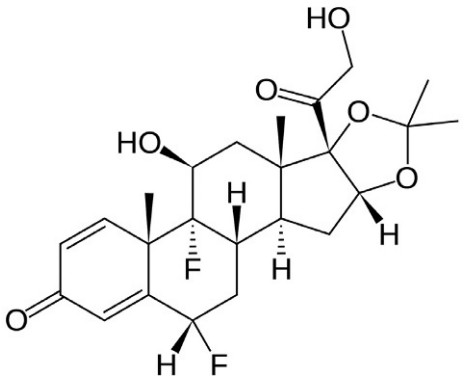


Fig. 16-13 *Structure de l'acétonide de fluocinolone.*



Fig. 16-14 *Injecteur Iluvien® 25 G, visualisation de l'implant.*

Le temps de retraitement s'explique par cette pharmacocinétique fondée sur une solubilité dans l'eau 50 % plus faible du FAc, lui permettant cet allongement de demi-vie dans le vitré [120]. L'efficacité de cet implant à libération prolongée a été démontrée dans les études pivotales *Fluocinolone Acetonide for Diabetic Macular Edema* (FAME) A et B [121].

INDICATIONS

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France avait été accordée dès juillet 2012 dans la baisse d'acuité visuelle associée à l'OMD chronique lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante. Un algorithme décisionnel a été publié récemment pour l'OMD [122]. Le remboursement du produit est intervenu à partir de mars 2019. Une extension d'AMM a été attribuée en France en mai 2019 dans l'indication de la prévention de la rechute de l'uvéite non infectieuse récidivante affectant le segment postérieur de l'œil. Le remboursement en France a été obtenu en 2022. Le FAc est également utilisé depuis plus récemment dans le traitement des œdèmes maculaires cystoïdes associés aux uvéites.

EFFETS INDÉSIRABLES

L'une des craintes de l'utilisation de cet implant est la survenue d'événements indésirables de type hypertension intraoculaire. La sélection appropriée des patients peut permettre d'atténuer une partie de ce risque, car les données suggèrent que la survenue d'événements antérieurs liés à la PIO (indépendamment du fait qu'un patient ait déjà reçu un implant de corticoïdes ou non) peut être un bon prédicteur d'événements ultérieurs d'augmentation de PIO avec un implant corticoïde [123]. Les patients qui ne présentent pas d'augmentation significative de la PIO lors d'une injection antérieure de corticoïdes ont une valeur prédictive positive de 80 % que la PIO maximale observée ne dépasse pas 25 mmHg avec le FAc [124]. La valeur prédictive négative est également conservée dans le cas d'une injection multiple par rapport à un seul implant de dexaméthasone antérieur. Même si la PIO augmente, elle est généralement gérable avec des médicaments topiques et/ou une intervention chirurgicale [123].

L'incidence de cataracte chez les patients phakes a été d'environ 82 % dans le groupe traité par Iluvien® et de 50 % dans le groupe recevant le traitement *sham* ; 80 % des patients phakes traités par Iluvien® ont dû bénéficier d'une chirurgie de la cataracte après 3 ans contre 27 % des patients recevant le traitement *sham* ; chez la plupart des patients, la chirurgie a été nécessaire au bout de 21 mois [125].

Implant de dexaméthasone sans polymère

Les transporteurs de traitements fondés sur le principe des polymères sont très souvent utilisés pour assurer la libération prolongée d'un principe actif. Ces systèmes ont fréquemment une capacité limitée en substance active, une cinétique de libération imparfaite et/ou peuvent être à l'origine d'effets indésirables inflammatoires. La recherche sur des dispositifs permettant une libération progressive sans usage de polymère est en phase préclinique [126] et nous laisse entrevoir des résultats intéressants. Un des exemples est un dimère de dexaméthasone synthétisé en utilisant un lieur, le triéthylène gycol (TEG), et deux molécules de dexaméthasone, Dex-TEG-Dex [126] (fig. 16-15).

ÉVALUATION DE L'ACTIVITÉ ANTI-INFLAMMATOIRE D'UN IMPLANT DE DIMÈRES DE DEXAMÉTHASONE DANS UN MODÈLE D'UVÉITE CHEZ LE RAT

L'effet du Dex-TEG-Dex a été évalué sur un modèle rongeur d'uvéite induite par le lipopolysaccharide (LPS). Un implant de Dex-TEG-Dex a été injecté dans l'espace intravitréen de l'œil du rat à l'aide d'une aiguille de 23 G suivi, 24 heures plus tard, d'une injection intravitréenne de LPS pour induire une inflammation. Une absence d'infiltrat cellulaire et une moindre épaisseur rétinienne tomographique ont été retrouvées par rapport aux témoins non traités par le Dex-TEG-Dex. Ainsi, ces résultats suggèrent la capacité d'un implant Dex-TEG-Dex de libérer des niveaux efficaces de substance active in vivo pour lutter contre une inflammation.

PHARMACOCINÉTIQUE DES IMPLANTS DE DIMÈRES DE DEXAMÉTHASONE DANS L'ŒIL DU LAPIN

La quantification de dexaméthasone après injection intravitréenne d'implants de Dex-TEG-Dex a été mesurée dans le vitré, la rétine et l'humeur aqueuse. Une libération lente et régulière de dexaméthasone a été observée dans l'humeur vitrée et la rétine jusqu'à 14 mois, et peu ou pas de dexaméthasone a été mesurée dans l'humeur aqueuse. Ces résultats, potentiellement intéressants, laissent espérer un risque moindre d'hypertonie oculaire après injection intravitréenne de corticoïdes.

PHARMACODYNAMIE DES IMPLANTS DE DIMÈRES DE DEXAMÉTHASONE DANS L'ŒIL DU LAPIN

L'efficacité des implants Dex-TEG-Dex dans l'œil du lapin a été comparée à celle des implants de l'implant intravitréen Ozurdex®. Dans le modèle de lapin utilisé, l'Ozurdex® était inefficace et indiscernable du contrôle négatif à 10 semaines. Les implants Dex-TEG-Dex restaient, quant à eux, efficaces au-delà de 6 mois et perdaient leur efficacité entre 9 et 12 mois.

La technologie de dimères de médicaments semble être intéressante ; néanmoins, des études de phase III restent nécessaires pour émettre la moindre conclusion aussi bien en termes de profil d'efficacité que de sécurité.

Conclusion

Les implants intraoculaires de corticoïdes occupent une place princeps dans l'arsenal thérapeutique des œdèmes maculaires, du fait de leur efficacité fonctionnelle et anatomique en l'absence de tout effet indésirable systémique. Présentant des mécanismes d'action et de profil de libération prolongée différents,

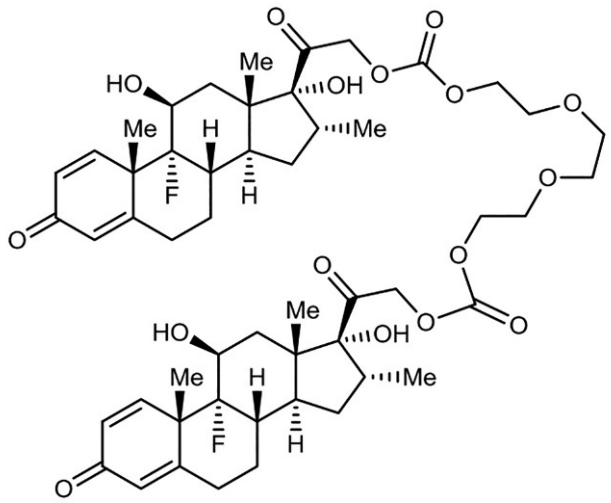


Fig. 16-15 ***Structure du dimère de dexaméthasone : triéthylène gycol (TEG) et deux molécules de dexaméthasone (Dex-TEG-Dex).***

il semblerait que les deux dispositifs ayant actuellement l'AMM en France puissent être complémentaires dans la prise en charge des pathologies rétiniennes, l'Ozurdex® étant un traitement curatif sur le court terme, l'Iluvien® étant plutôt un traitement préventif sur le moyen ou long terme.

La crainte principale de l'utilisation de ces implants demeure la survenue d'une hypertonie oculaire. La sélection appropriée des patients peut permettre sinon d'éliminer, du moins d'atténuer grandement ce risque, qui est en pratique rare, prévisible et assez facilement gérable à l'aide de thérapeutiques hypotonisantes locales. Les études précliniques sur des modèles de dispensation de corticoïdes sans polymère permettent d'effleurer l'espoir d'une réduction pertinente du risque de survenue d'hypertonie oculaire.

16.4. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (voie topique)

F. Chast, M. Zola

Introduction

Les anti-inflammatoires figurent parmi les médicaments les plus prescrits depuis la découverte des effets thérapeutiques des glucocorticoïdes dans la seconde moitié du XX^{e} siècle [127]. Ils ont depuis été largement utilisés dans presque tous les domaines de la médecine ainsi qu'en ophtalmologie, bien que d'importants effets secondaires contrebalancent leur efficacité et limitent leur utilisation. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) constituent un groupe hétérogène de molécules ayant en commun l'absence d'un noyau stérol dérivé du cholestérol, et un spectre d'effets secondaires différent de celui des anti-inflammatoires stéroïdiens. Des données ont montré que plus de 30 millions de personnes dans le monde se font prescrire des AINS [128]. Ces médicaments possèdent des propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques, et inhibent l'activité de la cyclo-oxygénase (COX), empêchant la formation de prostaglandines (PG) et de thromboxane (TX).

Même si les corticoïdes représentent le premier choix pour le traitement des manifestations inflammatoires oculaires, ils présentent un important potentiel d'événements indésirables, parmi lesquels figure l'élévation de la pression intraoculaire (PIO). C'est la raison pour laquelle seules des indications ciblées judicieuses justifient leur prescription. Les AINS offrent certains avantages par rapport aux stéroïdes pour la réduction de l'inflammation, mais aussi certains inconvénients. Nous n'évoquons dans ce chapitre que les AINS topiques, l'utilisation des AINS par voie systémique étant présentée dans le chapitre 17.

Les AINS par voie topique peuvent être une option pour minimiser le syndrome inflammatoire lors d'une chirurgie de la chambre antérieure et aucun AINS utilisé par voie topique ne semble responsable d'une augmentation de la PIO. Ainsi, les AINS locaux peuvent constituer des alternatives efficaces sans risque, en particulier chez les patients atteints de glaucome ou à risque de présenter une hypertonie oculaire.

Cyclo-oxygénases, prostaglandines et AINS

Pour comprendre le mécanisme d'action des AINS, il est important d'explorer les voies de l'inflammation. La réponse inflammatoire implique la production de prostaglandines (PG), médiateurs de l'activité inflammatoire omniprésents dans l'organisme. Les PG sont également les médiateurs d'autres types de réponses cellulaires et tissulaires qui mettent en jeu les plaquettes sanguines, les mastocytes, l'endothélium vasculaire, la rénine, etc. En raison de ce contexte physiologique, les PG sont produites sur le lieu de leur action, en fonction de la situation tissulaire, ce qui peut expliquer leur demi-vie courte. Dans l'œil, l'inflammation entraîne une dilatation vasculaire, une rupture de la barrière hématorétinienne, une douleur, un myosis et un œdème, processus médiés par les PG.

Les deux isoformes des cyclo-oxygénases, COX-1 et COX-2, sont les deux principales cibles pharmacologiques des AINS [129]. Ces deux isoformes se trouvent principalement dans le réticulum endoplasmique et sont composées d'un peu plus de 600 acides aminés (Mr = 71 kDa). Elles ont une activité catalytique ayant à la fois des fonctions cyclo-oxygénase et peroxydase. Les AINS empêchent l'accès de l'acide arachidonique (AA), le substrat de la COX. Les principaux prostanoïdes « physiologiques » sont les PG, les thromboxanes (TX), les leucotriènes (LTE) et les lipoxines (LX). Alors que les glucocorticoïdes inhibent à la fois la formation de PG et de leucotriènes en empêchant l'activation de la phospholipase A2 et la formation d'AA, les AINS agissent uniquement sur l'inhibition de la COX.

Les deux COX n'ont pas les mêmes rôles et fonctions physiologiques :

- la COX-1 est exprimée de manière constitutive dans la plupart des cellules et produit des prostanoïdes à des fins d'homéostasie : protection de la muqueuse gastrique, régulation de la sécrétion d'acide au niveau de l'estomac, protection de la fonction rénale ;
- la COX-2, induite par des cytokines inflammatoires, des mitogènes, des endotoxines et des promoteurs de tumeurs, ne produit de prostanoïdes qu'au cours de l'inflammation. La production de la COX-2 est principalement liée aux cellules immunitaires, leucocytes, macrophages, ainsi qu'aux fibroblastes, aux chondrocytes, aux cellules endothéliales dès lors que le tissu est concerné par un phénomène inflammatoire.

Il est désormais de plus en plus clair que la COX-2 est également exprimée de manière constitutive dans un certain nombre de tissus, notamment le cerveau, l'intestin, les poumons, le thymus et les reins, dans lesquels elle produit des prostanoïdes, même en l'absence de manifestation inflammatoire. Chimiquement, les prostanoïdes sont des molécules lipidiques bioactives, médiateurs pro-inflammatoires, via des récepteurs couplés aux protéines G de haute affinité. Ils sont dérivés de l'AA, un acide gras ω-6 à 20 carbones (fig. 16-16).

Comme l'AA est hautement réactif et sensible à l'oxydation, on ne le trouve pas librement dans les cellules ; il est stocké dans les phospholipides membranaires principalement sous forme de phosphatidyl-choline, phosphatidyl-éthanolamine et phosphatidyl-inositol. Les phospholipases 2 (PLA2) libèrent l'AA à partir des phospholipides membranaires. Par la suite, l'AA libre est d'abord oxydé en PGG2 par l'activité cyclo-oxygénase, suivie d'une peroxydation pour former la PGH2 (précurseur des prostanoïdes pro-inflammatoires) (fig. 16-17).

Le précurseur de la prostaglandine de série 2, PGH2, donne naissance à un certain nombre de prostanoïdes, tels que PGE2, PGF2α, PGI2, PGD2 et thromboxane A2 (TXA2), par isomérisation tissu-spécifique afin de produire les divers prostanoïdes exerçant un large éventail d'effets biologiques lors de l'interaction avec des récepteurs spécifiques couplés aux protéines G. Le rôle de ces prostanoïdes est donc spécifique du tissu et détermine les conséquences physiopathologiques de leur production d'une manière dépendante de l'environnement tissulaire où ils agissent.

Alors que PGD2, PGE2 et PGI2 sont de puissants vasodilatateurs au niveau du système cardiovasculaire, TxA2 provoque une vasoconstriction dans le même système. TxA2 joue également un rôle important dans l'agrégation plaquettaire, tandis que PGI2 affiche des propriétés anticoagulantes. Au niveau des voies respiratoires, TxA2 et PGF2α agissent comme des bronchoconstricteurs, tandis que PGI2 et PGE2 sont des bronchodilatateurs. PGE2, PGF2α et PGI2 protègent également la muqueuse gastrique. De plus, PGE2 et PGI2 favorisent le flux sanguin rénal et la diurèse en cas d'insuffisance rénale. En ce qui concerne la réponse inflammatoire, PGE2 semble être la prostaglandine la plus importante [130].

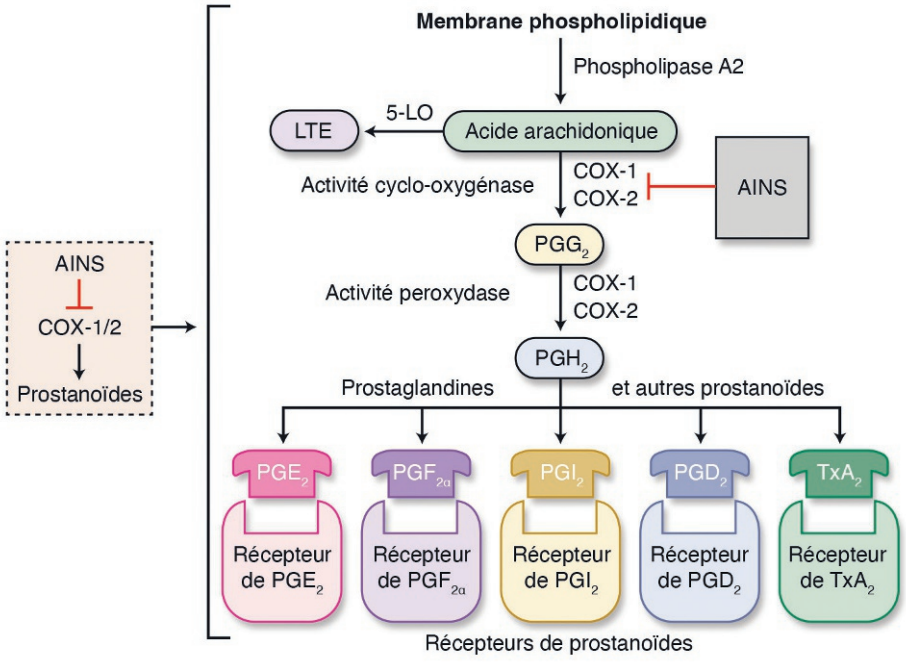


Fig. 16-16 ***Interactions AINS-COX-prostanoïdes.***
La biosynthèse des prostanoïdes est médiée par les isoenzymes COX-1 et COX-2 à partir de l'acide arachidonique. L'acide arachidonique est produit à partir des phospholipides de la membrane cellulaire sous l'action de la phospholipase A2. Outre la formation de prostaglandine (PG) et de thromboxane (TX) par les isoformes de COX de manière spécifique aux cellules et aux tissus, les leucotriènes (LTE) constituent d'autres médiateurs de la réaction inflammatoire et sont produits par la 5-lipoxygénase (5-LO). Chaque prostanoïde interagit avec son récepteur spécifique. La filiation des prostanoïdes est détaillée dans la figure 16-17.
Source : Cyrille Martinet.

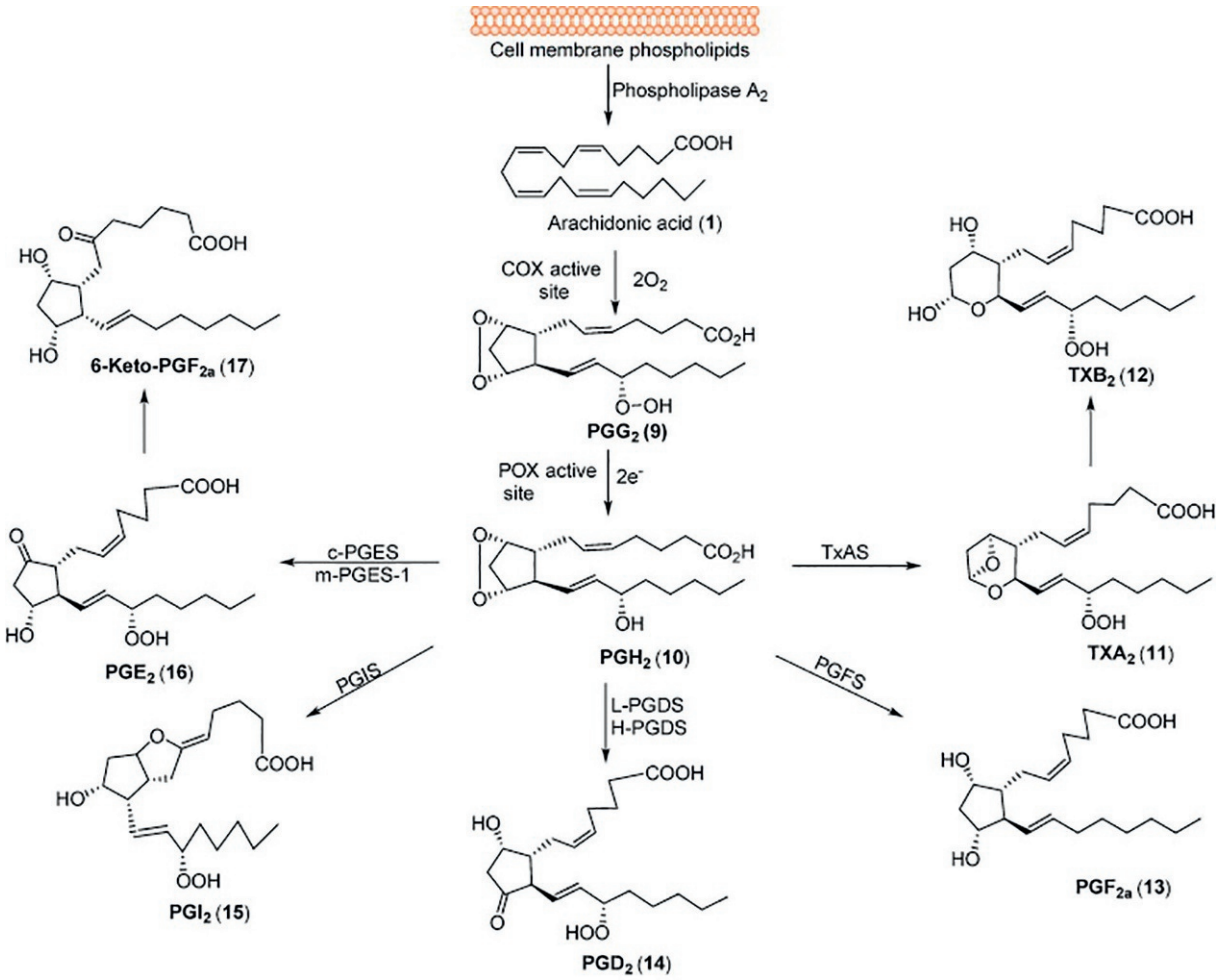


Fig. 16-17 ***Les prostaglandines synthases spécifiques des familles tissulaires (PGE synthase, PGD synthase, PGF synthase, prostacycline synthase, thromboxane synthase) catalysent la conversion de PGH2 en médiateurs bioactifs tels que les prostaglandines PGD2, PGE2, PGF2α, PGI2 et thromboxane A2 (TXA2).***
Ces métabolites initient la signalisation par une liaison à des récepteurs de prostanoïdes spécifiques liés aux protéines G pour produire une gamme variée d'effets physiologiques. Cependant, toutes les prostaglandines sont produites à partir d'un précurseur commun, l'acide arachidonique, mais leur quantité et leur type dans chaque cellule ou tissu dépendent des niveaux d'expression de COX-1/COX-2 et des synthases.
Source : Kaur B, Singh P. Inflammation : Biochemistry, cellular targets, anti-inflammatory agents and challenges with special emphasis on cyclooxygenase-2. Bioorg Chem 2022 ; 121 : 105663.

Rationnel de l'utilisation d'AINS dans la chirurgie de la cataracte

Comme les autres types de chirurgie, la chirurgie de la cataracte induit une réponse inflammatoire postchirurgicale. Or, une inflammation incontrôlée peut entraîner des effets indésirables sévères, tels qu'une synéchie postérieure, une uvéite, un œdème maculaire et un glaucome secondaire. La prise en charge de l'inflammation est donc un élément clé de la qualité de la chirurgie de la cataracte.

Actuellement, deux groupes de médicaments sont disponibles pour contrôler l'inflammation oculaire : les corticoïdes et les AINS. La prévention de la formation de prostaglandines réduit le processus inflammatoire. L'œdème maculaire cystoïde pseudophake (également appelé syndrome d'Irvine Gass) est un gonflement de la fovéa dû à une accumulation de liquide survenant quelques semaines à quelques mois après la chirurgie de la cataracte. C'est la cause la plus fréquente de perte d'acuité visuelle après une chirurgie de la cataracte. Sa prévalence varie d'une étude à l'autre. Mais, en utilisant l'angiographie à la fluorescéine, une prévalence pouvant aller jusqu'à 20 % a été rapportée alors que seulement 2 % avaient bénéficié d'un diagnostic d'œdème maculaire postchirurgical. Habituellement, en effet, l'œdème est infraclinique et spontanément résolutif, mais chez quelques patients, il peut devenir chronique, entraînant une perte visuelle permanente. La cause de l'œdème serait liée à une augmentation de la perméabilité vasculaire induite par les médiateurs inflammatoires que sont les prostaglandines. Cette hypothèse est corroborée par le fait qu'un risque accru d'œdème a été retrouvé chez les patients utilisant des analogues de la prostaglandine pour contrôler leur glaucome. La prévalence est d'autant plus élevée que les patients présentent une inflammation postopératoire élevée. Le risque d'œdème postopératoire est multiplié par trois chez les patients ayant des antécédents d'uvéite, lorsque l'intervention s'est soldée par une lésion iatrogène de l'iris, ou en cas d'antécédents d'occlusion veineuse rétinienne [131]. Globalement, le risque est minoré par l'utilisation d'un collyre d'AINS [132].

AINS et prostaglandines au niveau oculaire

Les premières indications des AINS par voie topique sont la prophylaxie et le traitement de l'œdème maculaire cystoïde (OMC) ainsi que la gestion de la douleur et de l'inflammation après une chirurgie de la cataracte. Il apparaît que l'administration d'indométacine par voie topique permet d'obtenir des concentrations intraoculaires d'indométacine supérieures à celles qui sont obtenues après administration par voie systémique, ce qui offre une option thérapeutique performante pour le traitement de l'OMC. On peut également utiliser l'indométacine en prophylaxie de l'OMC. Les AINS topiques offrent des propriétés analgésiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques comme application principale, bien que d'autres attributs et applications existent.

Les interactions médicaments observées avec les AINS par voie systémique ne s'appliquent pas aux AINS topiques en raison des quantités très inférieures qui atteignent la circulation générale. En ce qui concerne les AINS topiques, il existe peu de contre-indications. Mais il a été constaté que les patients prenant de l'indométacine par voie orale avaient un échappement du contrôle de la PIO lors de l'utilisation de la brimonidine. Cette interaction entre l'indométacine par voie orale et la brimonidine topique mérite d'être connue. La perte d'efficacité de la brimonidine (–14 % ; P = 0,004 pour la brimonidine seule contre –11 % ; P = 0,3 avec l'indométacine) est significative, alors que la réduction de la PIO avec le latanoprost n'est pas modifiée par l'indométacine (–25 % ; P < 0,0001 pour le latanoprost seul contre –30 % ; P < 0,0001 avec l'indométacine). Le débit sanguin oculaire pulsatile augmente de 40 % avec le latanoprost, mais reste inchangé avec la brimonidine ; plus spécifiquement, la microcirculation rétinienne médiane périphérique augmente de 23 % avec le latanoprost. La baisse d'efficacité de la brimonidine lors d'un traitement par l'indométacine peut être cliniquement significative [133].

AINS commercialisés en France pour la voie ophtalmique

PRINCIPALES INDICATIONS

Les AINS administrés par voie ophtalmique se présentent sous forme de collyres. Il existe un consensus concernant la prescription d'un AINS dans le traitement postopératoire de la cataracte afin de lutter contre la réponse inflammatoire induite par la chirurgie et d'éviter l'OMC potentiel. Les indications de leur AMM dans les douleurs et les inflammations postopératoires en ophtalmologie sont validées par les autorités de santé (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [ANSM], Haute autorité de santé [HAS]), notamment après une intervention pour cataracte (tableau 16-3).

Les premières indications des AINS topiques étaient le maintien de la dilatation pupillaire pendant l'opération de la cataracte. Des utilisations hors AMM ont été rapidement découvertes et signalées, avec, parmi celles-ci, le traitement de l'OMC. En matière de lutte contre l'inflammation observée en cas de syndrome de l'œil sec, le flurbiprofène s'est cependant avéré moins utile que des suppléments lacrymaux seuls ou en association avec des corticoïdes topiques.

Le diclofénac sodique 0,1 %, un des AINS topiques ophtalmiques les plus utilisés en France, connaît un éventail d'applications thérapeutiques comme la gestion de l'inflammation, de la douleur et de la photophobie en période postopératoire de la chirurgie réfractive (kératectomie photoréfractive et *laser-assisted in situ keratomileusis* [LASIK]). Le collyre de diclofénac est un traitement de l'inflammation dans la phase postopératoire de la chirurgie de la cataracte avec des résultats mitigés, mais un intérêt potentiel comme agent prophylactique de la colonisation des lentilles de contact en inhibant l'adhésion de *Staphylococcus epidermidis* au polymère de la lentille souple. Il a également été démontré que le collyre de diclofénac était supérieur à la dexaméthasone ou au kétorolac pour la gestion de la douleur postchirurgicale de la chirurgie du strabisme.

Les AINS topiques ont démontré leur efficacité dans plusieurs situations cliniques. Ces propriétés peuvent inclure une activité synergique avec des stéroïdes corticaux topiques après chirurgie de la cataracte. L'amélioration de la douleur, de l'inflammation et la résolution de l'OMC après une chirurgie de la cataracte ont été démontrées. Un effet similaire sur l'atténuation de la douleur post-kératectomie photoréfractive a également été montré. Le kétorolac a été spécifiquement suggéré pour application concomitante avec la ciclosporine A pour le traitement initial de la sécheresse oculaire chronique.

Aux États-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) a approuvé la mise sur le marché du kétorolac, avec comme indication la modulation de la douleur et de l'inflammation postopératoire en chirurgie réfractive. Le kétorolac, cependant, a une application dans une variété de troubles oculaires inflammatoires, y compris l'allergie saisonnière, la conjonctivite, la conjonctivite papillaire géante, les abrasions cornéennes, etc. Bien que le potentiel théorique de retard de cicatrisation des plaies existe avec les AINS, la FDA considère que ce risque ne constitue pas un obstacle à l'administration topique de kétorolac (0,4 %) chez des patients présentant de petites lésions cornéennes.

Au total, les AINS topiques sont des médicaments pouvant être utilisés à titre préventif ou curatif pour minimiser les phénomènes inflammatoires dans la chirurgie du segment antérieur : cataracte, chirurgie réfractive, chirurgie du glaucome, etc.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les brûlures et les picotements sont les effets indésirables les plus fréquents.

Un événement très sévère peut survenir avec les collyres d'AINS : la kératolyse (fonte de la cornée) associée à un petit nombre de cas chez des patients à haut risque après chirurgie ophtalmique. Cet effet indésirable est de nature à compromettre le pronostic fonctionnel. Cette fonte cornéenne est une affection au cours de laquelle l'épithélium cornéen disparaît avec un amincissement progressif du stroma cornéen pouvant entraîner une perforation cornéenne avec perte de vision. Cet événement indésirable grave avait été, dans un premier temps, mis en doute par les fabricants qui avaient avancé le rôle de l'excipient d'une spécialité générique. Mais sa réalité est aujourd'hui démontrée [134].

La kératolyse peut être induite par divers AINS oculaires et notamment par le diclofénac. Elle survient généralement chez les patients dont la cornée a déjà été opérée, ou qui sont diabétiques ou atteints d'une maladie auto-immune. Sa véritable incidence, probablement faible, reste inconnue. La dose d'AINS

Tableau 16-3 – AINS commercialisés en France pour la voie ophtalmique.

DCI (date d'introduction en France)	Spécialité pharmaceutique	Indications – posologie
Bromfénac (2012)	Yellox® 0,9 mg/ml collyre sol	Chirurgie de la cataracte : 1 goutte dans l'œil ou les yeux malade(s) 2 fois par jour. Début du traitement le lendemain de la chirurgie de la cataracte et se poursuit pendant 2 semaines
Diclofénac (2007)	Voltarenophta® 0,1 % (0,3 mg/0,3 ml) collyre unidose Arrêt de commercialisation en mars 2022	Inhibition du myosis au cours de la chirurgie de la cataracte : – préopératoire : jusqu'à 5 fois une goutte dans les 3 heures précédant l'intervention Prévention des manifestations inflammatoires liées aux interventions chirurgicales de la cataracte et du segment antérieur de l'œil : – préopératoire : jusqu'à 5 fois une goutte dans les 3 heures précédant l'intervention – postopératoire : 3 fois 1 goutte dès la fin de l'intervention, puis 3 à 5 fois 1 goutte par jour. Durée maximale de traitement 4 semaines Traitement des manifestations douloureuses oculaires liées à la kératectomie photoréfractive au cours des 24 premières heures postopératoires : – préopératoire : 2 gouttes dans l'heure précédant l'opération – postopératoire : 2 gouttes dans l'heure suivant l'opération, puis 4 gouttes dans les 24 heures suivant l'opération
	Voltarenophtabak® 1 mg/ml collyre sol	
Flurbiprofène (2000)	Ocufen® 0,12 mg/0,4 ml collyre unidose	Après traitement chirurgical de la cataracte : 1 goutte toutes les 4 heures (6 fois par jour) pendant 2 semaines, jusqu'à 5 semaines pour la prévention de l'œdème maculaire cystoïde Après trabéculoplastie au laser : 1 goutte toutes les 4 heures (soit 6 fois par jour) pendant 1 semaine Inhibition du myosis peropératoire : 1 goutte toutes les 30 minutes, 2 heures avant l'opération
Indométacine (1997)	Indocollyre® 0,1 % collyre sol	Inhibition du myosis peropératoire : 4 gouttes la veille de l'intervention, 4 gouttes dans les 3 heures qui précèdent l'intervention Prévention des manifestations inflammatoires liées aux interventions chirurgicales de la cataracte et du segment antérieur de l'œil : 1 goutte, 4 à 6 fois par jour jusqu'à complète disparition de la symptomatologie en débutant le traitement 24 heures avant l'intervention Traitement des manifestations douloureuses oculaires liées à la kératectomie photoréfractive au cours des premiers jours postopératoires : 1 goutte, 4 fois par jour, au cours des premiers jours postopératoires
	Indocollyre® 0,1 % collyre sol en récipient unidose	
Kétorolac (1999)	Acular® Kétorolac® trométamol 5 mg/ml collyre sol (5 %)	1 ou 2 gouttes dans l'œil atteint toutes les 6 à 8 heures pendant 21 jours, en commençant les instillations 24 heures avant l'intervention Patients âgés : aucune différence en termes de sécurité et d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés et les patients plus jeunes
Gentamicine + indométacine (2002)	Indobiotic® collyre unidose	Traitement local anti-inflammatoire et antibactérien vis-à-vis des germes sensibles à la gentamicine, après chirurgie de la cataracte. Une goutte, 4 fois par jour

(3 à 6 gouttes par jour), les médicaments associés (stéroïdes, anesthésiques locaux, etc.) et la durée du traitement (de 5 jours à 10 mois dans la littérature) sont probablement des facteurs déterminants. Le stade épithélial – marqué par une perte progressive de l'épithélium cornéen, une baisse de la concentration tissulaire en prostaglandines, une infiltration leucocytaire et une desquamation facilitée par les métalloprotéinases matricielles – est suivi du stade stromal, caractérisé par la dégradation du collagène stromal. La prise de conscience de cet effet indésirable inquiétant, de ses facteurs de risque et de la nécessité d'une action rapide une fois diagnostiquée – et d'abord, urgemment, l'arrêt des AINS – permet d'atténuer le risque de perforation complète [134].

Une élucidation des explications pharmacodynamiques possibles des lésions cornéennes induites par les AINS comprend le rôle de l'hypoxie épithéliale, qui non seulement semble provoquer la production de prostaglandines, mais peut également jouer un rôle clé dans l'orchestration d'une nouvelle réponse inflammatoire sans rapport avec la formation de ces médiateurs pro-inflammatoires. L'utilisation d'AINS dans des conditions d'hypoxie cornéenne peut donc non seulement entraîner une réponse thérapeutique décevante, mais aussi une exacerbation inflammatoire paradoxale. D'autres mécanismes potentiels incluent la relation entre les AINS et les métalloprotéinases de la matrice cornéenne et la toxicité directe d'excipients cytotoxiques : tensioactifs, additifs et conservateurs présents dans les préparations ophtalmiques d'AINS.

Depuis la fin des années 1990, la prise de conscience de cette toxicité inquiétante, de ses facteurs de risque et de la nécessité d'une prise en charge rapide une fois le diagnostic réalisé, y compris l'arrêt des AINS, devrait en atténuer le risque [135]. La véritable incidence, vraisemblablement faible, de la kératolyse reste inconnue. La dose d'AINS et la durée du traitement peuvent jouer un rôle, mais les données sont actuellement imprécises.

Quelle efficacité ?

AINS seuls versus corticoïdes seuls

La question imparfaitement résolue est la justification (ou non) de la prescription concomitante d'AINS et de corticoïde [136]. Les AINS systémiques et les stéroïdes systémiques sont le pilier du traitement de la sclérite aiguë et se sont révélés efficaces dans de nombreuses études. La littérature souligne l'intérêt du traitement par AINS, par corticoïdes, parfois par l'association des deux [137].

Une importante revue Cochrane a permis d'évaluer la place des AINS dans le traitement de l'inflammation et de la douleur dans la chirurgie de la cataracte non compliquée [138]. Il n'y a aucune preuve de différence chez les patients recevant un AINS par rapport aux participants recevant un corticoïde. Aucune des études effectuées ne permet d'affirmer une meilleure prévention de l'OMC une semaine après l'opération. Sur la base de quatre essais cliniques randomisés rapportant un œdème à un mois, peu d'éléments militent en faveur d'une meilleures prise en charge avec un AINS seul par rapport au traitement par corticoïde seul. Les auteurs de cette méta-analyse concluent que les preuves sont, à ce jour, insuffisantes pour éclairer la pratique du traitement de l'inflammation postopératoire après une phacoémulsification sans complication. Il peut cependant y avoir une certaine réduction du risque d'OMC dans le groupe AINS seuls et dans le groupe association AINS et corticoïdes.

AINS plus corticoïdes versus corticoïdes seuls

Aucune étude n'est concluante. Un traitement postopératoire avec AINS seul, en combinaison avec un AINS et un corticoïde, ou avec un corticoïde seul n'offre pas de certitude d'efficacité inférieure ou supérieure. En revanche, l'OMC est moins probable chez les participants recevant un AINS plus un corticoïde par rapport à ceux recevant un corticoïde seul. Les quelques événements indésirables signalés étaient dus à la phacoémulsification plutôt qu'aux collyres administrés. C'est ce qui a été démontré dans une étude portant sur le traitement de la prévention de l'OMC par corticoïde (dexaméthasone) + antibiotique (nétilmicine) avec addition, ou non, de bromfénac 0,9 %, népafénac 0,1 %, indométacine 0,5 %, ou diclofénac 0,1 % [139] . Trois des quatre AINS, bromfénac, nepafénac et indométacine, ont permis de réduire l'œdème, mais pas le diclofénac.

Diclofénac versus indométacine dans la prévention de l'œdème maculaire cystoïde après chirurgie de la cataracte

Il existe un consensus au sujet de la prescription d'un AINS dans le traitement postopératoire de la cataracte afin de lutter contre la réponse inflammatoire induite par la chirurgie et d'éviter l'OMC. Un essai contrôlé réalisé chez des patients présentant une cataracte sans facteur de risque associé général (diabète, maladie inflammatoire) ou oculaire (glaucome, uvéite, anomalie rétinienne) a permis d'évaluer le diclofénac 0,1 % et l'indométacine 0,1 % administrés pendant un mois. Aucun œdème n'a été relevé dans chacun des groupes. L'épaisseur fovéale n'est pas significativement modifiée. Au total, les deux AINS sont également efficaces. Il n'est pas possible d'établir une hiérarchie entre eux.

Conclusion

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont largement prescrits et utilisés pour leur efficacité dans le traitement de l'inflammation, leurs effets analgésiques et antipyrétiques. Ils représentent une catégorie hétérogène, mais agissent par l'inhibition des enzymes COX. Leur utilisation en ophtalmologie permet de surmonter la formation de cataracte, l'élévation de la pression intraoculaire et la recrudescence des infections virales associées à l'utilisation des glucocorticoïdes. Le risque d'effets indésirables cornéens graves et d'éventuelles toxicités systémiques doit être pris en considération lors du traitement et du suivi du patient.

16.5. Modulateurs de la réponse immune

Immunosuppresseurs

P. Duraffour, K. Dessaix

Introduction

Les pathologies auto-immunes ou inflammatoires sont une source importante de séquelles visuelles. Elles peuvent toucher le globe lui-même, mais également les annexes orbitaires, le nerf optique, la surface oculaire, ou encore les vaisseaux les vascularisant. Ces pathologies représentent un panel de situations cliniques très diverses, si l'on considère la nature des atteintes ophtalmologiques qui peuvent survenir, mais également la diversité des contextes étiologiques dans lesquels elles peuvent survenir. Dans ce contexte, le rôle de l'ophtalmologiste est de déterminer la gravité de l'atteinte ophtalmologique, et de déterminer si elle est accessible à un traitement local, ou si, au contraire, elle justifie un traitement systémique [140, 141].

Le recours à des traitements systémiques (corticothérapie, immunosuppresseurs, biothérapies, immunomodulateurs) n'est donc pas exceptionnel en ophtalmologie. Il s'agit de traitements présentant des effets indésirables importants. Leur prescription nécessite une bonne évaluation des comorbidités du patient pour pouvoir choisir la meilleure option thérapeutique. Cette analyse nécessite des compétences spécifiques, mais également un temps dédié, et dépasse donc le cadre d'une consultation d'ophtalmologie.

Dans ce domaine, les prises en charge doivent être multidisciplinaires, et associer l'ophtalmologiste aux internistes, aux pédiatres, aux rhumatologues, aux neurologues, ou à d'autres spécialistes, pour optimiser la recherche étiologique, évaluer l'existence d'atteintes extra-ophtalmologiques et améliorer la prise en charge thérapeutique [142].

L'objectif de ce chapitre n'est pas de rendre l'ophtalmologiste autonome dans la prescription des traitements immunosuppresseurs. Il vise au contraire à montrer l'étendue et la complexité de ce domaine thérapeutique, afin d'enrichir le dialogue entre l'ophtalmologiste et les médecins des spécialités auxquelles il fera appel.

La rédaction de ce chapitre est en partie transversale. Le recueil exhaustif des informations concernant un traitement en particulier requiert donc la lecture de tous les chapitres.

Immunosuppresseurs et biothérapies : considérations générales

IMMUNOSUPPRESSION : EFFETS RECHERCHÉS ET EFFETS INDÉSIRABLES

EFFETS RECHERCHÉS : RÉDUCTION DE L'ACTIVITÉ INFLAMMATOIRE ET ÉPARGNE CORTISONIQUE

Les immunosuppresseurs et les biothérapies sont des médicaments qui interagissent avec le système immunitaire, en entravant son activation soit par des mécanismes relativement ubiquitaires (par exemple en entravant les multiplications cellulaires), soit par des mécanismes plus précis (par exemple en ciblant une cytokine en particulier).

L'effet recherché est la réduction de l'activité du système immunitaire lorsque son dysfonctionnement est à l'origine d'une pathologie auto-immune ou auto-inflammatoire.

L'efficacité de ces traitements peut être déterminée par la capacité du traitement de réduire l'activité inflammatoire de la maladie (traitement d'une crise, prévention des crises). Elle est également souvent déterminée en association avec la corticothérapie, par la capacité du traitement de permettre de réduire les doses de corticoïdes nécessaires à l'obtention d'une accalmie inflammatoire.

EFFETS INDÉSIRABLES : MAJORATION DU RISQUE D'INFECTION ET DU RISQUE NÉOPLASIQUE

Le risque d'infection et le risque néoplasique sont parmi les principaux risques redoutés chez les patients traités par immunosuppresseurs et/ou par biothérapies. La probabilité de survenue et la gravité de ces événements sont aujourd'hui encore difficiles à définir. Les risques encourus sont dépendants du terrain, et peuvent donc fortement varier selon l'indication : oncologique, prévention du rejet après transplantation d'organe, pathologie auto-immune systémique, pathologie oculaire isolée. Les risques encourus dépendent également des associations thérapeutiques, et augmentent si le patient est traité par plusieurs immunosuppresseurs et/ou une corticothérapie systémique. Le caractère tardif de ces effets secondaires rend plus difficile leur connaissance et les essais cliniques ne sont que peu adaptés à leur évaluation. Enfin, les indications ophtalmologiques sont multiples, et le nombre d'essais contrôlés et prospectifs dans ces contextes est faible. Au total, il est difficile de définir avec précision les risques encourus dans le contexte particulier des indications ophtalmologiques.

Risque infectieux

La prescription d'un traitement immunosuppresseur est contre-indiquée chez les patients présentant une pathologie infectieuse non contrôlée.

Infections bactériennes

Le risque de réactivation tuberculeuse est élevé et bien connu chez les patients traités par anti-TNF-α. Ce risque est, par précaution, considéré comme élevé pour les biothérapies arrivées plus récemment sur le marché ; il reste cependant aujourd'hui mal connu.

Le risque d'infection bactérienne regroupe aussi celui de survenue d'infections plus courantes : infections cutanées staphylococciques, infections dentaires, infections des voies aériennes supérieures, mais aussi infections respiratoires basses qui peuvent être sévères. Un bilan odontologique sera réalisé avant l'introduction d'un traitement immunosuppresseur afin d'identifier des foyers infectieux dentaires à traiter.

Infections virales

Les réactivations virales herpétiques et zostériennes surviennent fréquemment chez les patients immunodéprimés. Leur gravité permet de déterminer si une levée de l'immunodépression est nécessaire ou non. Après une phase de traitement curatif, un traitement de prévention secondaire par valaciclovir est prescrit tant que persiste l'immunodépression. La survenue d'une maladie à cytomégalovirus (CMV) est un marqueur d'immunodépression profonde qui doit faire alléger l'immunodépression.

Le risque de réactivation des virus des hépatites B et C doit être évalué avant le traitement.

La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est une infection cérébrale très rare, provoquée par le virus JC (John Cunningham), et dont le pronostic est particulièrement sévère.

L'immunodépression est un facteur de risque d'infection grave au Sars-Cov2. Chez les patients immunodéprimés non répondeurs à la vaccination, une prophylaxie primaire par anticorps monoclonaux est également proposée.

Infections parasitaires et fongiques

La survenue d'une pneumocystose marque une immunodépression profonde et impose l'allègement de l'immunodépression. La prévention primaire de la pneumocystose n'est pas systématique, et ne repose pas sur un consensus établi. Elle est parfois proposée chez les patients traités par cyclophosphamide ou par rituximab, d'autant plus que ces traitements sont prescrits dans un contexte de vascularites nécrosantes systémiques, ou qu'il existe un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 300/mm^3 [143].

L'immunodépression est un facteur de risque de survenue de candidoses cutanéomuqueuses.

Vaccinations

Les vaccinations complémentaires nécessaires seront réalisées idéalement avant l'instauration du traitement immunosuppresseur, afin de permettre d'obtenir une meilleure réponse vaccinale. Les vaccinations complémentaires cibleront notamment : pneumocoque, grippe, Sars-Cov2, hépatite B. Les vaccins vivants sont contre-indiqués chez tous les patients recevant un immunosuppresseur et/ou une biothérapie et/ou une corticothérapie à une dose supérieure à 10 mg/j d'équivalent prednisone ou sous forme de bolus. Après l'arrêt des traitements, le délai minimal à respecter pour vacciner est de 3 mois (6 mois pour le rituximab) [143].

Risque néoplasique

L'existence d'une pathologie cancéreuse est une contre-indication à l'administration d'un traitement immunosuppresseur.

Une étude rétrospective a montré des résultats plutôt rassurants concernant le risque néoplasique chez les patients recevant un immunosuppresseur pour un motif ophtalmologique [144–146].

Chez les patientes traitées par immunosuppresseurs, une surveillance gynécologique annuelle doit être réalisée (frottis cervical utérin et dépistage du *human papillomavirus*) pour pouvoir dépister une néoplasie cervicale utérine.

Une consultation de dermatologie doit être réalisée tous les ans pour dépister une néoplasie cutanée, et ce d'autant plus que le patient reçoit un traitement par anti-TNF-α. Une photoprotection est nécessaire chez les patients traités par immunosuppresseurs.

Chez les patients traités par azathioprine, le risque important de survenue de néoplasie, notamment de myélodysplasie, augmente avec la dose cumulée. Si un traitement par azathioprine est poursuivi plusieurs années, il est souhaitable, à partir de cinq années de traitement, d'envisager une alternative thérapeutique pour réduire ce risque.

L'augmentation du risque de carcinome urothélial chez les patients exposés au cyclophosphamide nécessite une surveillance annuelle. Le patient doit notamment être informé de la nécessité de consulter rapidement en cas d'apparition d'une hématurie macroscopique. Le respect des précautions d'usage du cyclophosphamide peut permettre de réduire ce risque.

Enfin, l'arrêt du tabac est nécessaire chez les patients fumeurs qui requièrent un traitement immunosuppresseur ou une biothérapie [143].

PRÉSENTATION DES DIFFÉRENTES CLASSES DE MÉDICAMENTS ET DE LEUR PHARMACODYNAMIE

Le tableau 16-4 présente une classification des médicaments étudiés dans ce chapitre, ainsi que leur nature biochimique et leurs principales cibles d'action.

Le méthotrexate présente une structure chimique proche de la vitamine B9. L'azathioprine et l'acide mycophénolique présentent des structures chimiques proches de précurseurs nucléosidiques. Le cyclophosphamide est une moutarde azotée, capable de réaliser l'alkylation des guanines. La ciclosporine

Tableau 16-4 – Classes thérapeutiques d'immunosuppresseurs et de biothérapies.

	Sous-classe	DCI (Nom commercial)	Type de molécule
Immunosuppresseur	Antimétabolite	Méthotrexate (Méthotrexate®, Ledertrexate®, Nordimet®, Metoject®, Novatrex®, Imeth®)	Analogue de l'acide folique
		Azathioprine (Imurel®)	Dérivé de la 6-mercaptopurine
		Mycophénolate Mofétil (Cellcept®)	Inhibiteur sélectif de l'inosine monophosphate déshydrogénase
	Agent alkylant	Cyclophosphamide (Endoxan®)	Oxazophosphorine (moutardes azotées)
	Anti-calcineurine	Ciclosporine (Neoral®, Sandimmun®)	Peptide inhibant la calcineurine par liaison à la cyclophiline
		Tacrolimus (Prograf®, Advagraf®, Envarsus®, Modigraf®, Adoport®)	Peptide inhibant la calcineurine par liaison à l'immunophiline
Biothérapie	Anti-TNF-alpha	Adalimumab (Humira®, Amgevita®, Imraldi®, Idacio®, Hyrimoz®, Hulio®, Solymbic®)	Anticorps monoclonal anti-TNF-alpha humain (sous-type IgG1)
		Infliximab (Remicade®, Flixabi®, Inflectra®, Remsisma®)	Anticorps monoclonal anti-TNF-alpha chimérique (murin-humain – sous type IgG1)
		Golimumab (Simponi®)	Anticorps monoclonal anti-TNF-alpha humain (sous-type IgG1/k)
		Certolizumab (Cimzia®)	Fragment Fab d'anticorps humanisé conjugué à deux chaînes de polyéthylène glycol
		Étanercept (Enbrel®, Benepali®, Erelzi®)	Protéine de fusion récepteur soluble du TNF-IgG1
	Anti-CD20	Rituximab (Mabthera®, Truxima®, Rixathon®)	Anticorps monoclonal chimérique (murin/humain – sous type IgG1)
	Anti-IL-17	Secukinumab (Cosentyx®)	Anticorps monoclonal humain (sous-type IgG1/k)
		Ixekizumab (Taltz®)	Anticorps monoclonal humanisé (sous-type IgG4)
	Anti-IL-6	Tocilizumab (Roactemra®)	Anticorps monoclonal humanisé (sous-type IgG1)
		Sarilumab (Kevzara®)	Anticorps monoclonal humain (sous-type IgG1)
	Anti-IL-1	Anakinra (Kineret®)	Antagoniste du récepteur de l'interleukine 1 humaine
		Canakinumab (Ilaris®)	Anticorps monoclonal humain (sous-type IgG1/k)

et le tacrolimus sont des peptides cycliques composés d'acides aminés, capables d'inhiber la calcineurine.

La plupart des biothérapies ont des structures proches de celles d'un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G (IgG). Cette structure biochimique est à l'origine de leur mode d'action, mais également de certains effets secondaires. La partie variable portée par le fragment Fab est la région de fixation de l'anticorps avec sa cible, et permet une action ciblant une molécule précise ; on parle de « thérapies ciblées ». Le fragment Fc permet la mise en action du système immunitaire au niveau de la cible : cytotoxicité dépendant du complément, cytotoxicité dépendant des anticorps, mort cellulaire par apoptose. Les anticorps monoclonaux (notamment de classe IgG) peuvent passer la barrière placentaire en fin de grossesse. Les phénomènes d'immunisation et les réactions d'hypersensibilité peuvent également survenir, mais moins fréquemment pour des anticorps humanisés ou humains que pour des anticorps chimériques [147].

CARACTÉRISTIQUES PHARMACOCINÉTIQUES

Le tableau 16-5 présente un résumé des principales caractéristiques pharmacocinétiques des différentes molécules étudiées dans ce chapitre.

CONSIDÉRATIONS VIS-À-VIS DE LA GROSSESSE ET DE L'ALLAITEMENT (TABLEAU 16-6)

Le Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) étudie les risques induits par les médicaments, vaccins, toxiques et radiations sur la grossesse et l'allaitement. Ce paragraphe s'appuie sur les renseignements proposés par le site internet du CRAT.

La capacité d'un médicament d'induire des malformations fœtales est plus ou moins bien établie selon les médicaments, notamment selon leur ancienneté d'utilisation. En ce qui concerne les immunosuppresseurs et biothérapies, le risque d'infection chez la mère et/ou chez l'enfant est un risque supplémentaire encouru par les patients qui reçoivent ces traitements. La prescription d'un traitement immunosuppresseur et/ou d'une biothérapie au cours de la grossesse doit privilégier, dans la mesure du possible, un traitement pour lequel il existe des données nombreuses et rassurantes vis-à-vis du risque malformatif [148]. L'utilisation de certains médicaments étant rare dans le contexte de la grossesse, les données disponibles restent encore peu nombreuses, notamment pour les biothérapies les plus récentes [148].

Un dosage de β-HCG doit être réalisé avant d'introduire un traitement tératogène chez une femme en âge de procréer.

La tératogénicité par altération de la spermatogenèse chez un patient de sexe masculin nécessite par principe de précaution la recommandation d'une contraception chez les patients masculins qui reçoivent ces traitements. Lorsqu'un patient de sexe masculin se voit administrer un traitement pouvant être tératogène par altération de la spermatogenèse, un délai de 3 mois (correspondant à un cycle de spermatogenèse) est recommandé entre l'arrêt du traitement et la conception. Le délai recommandé entre l'arrêt du traitement et la conception est parfois plus long (12 mois pour le cyclophosphamide par exemple), mais le plus souvent sans données fiables permettant de l'argumenter. Un médicament tératogène le sera également souvent pour d'autres espèces animales. Afin de protéger au mieux l'environnement, les médicaments non utilisés, périmés ou non, doivent être rapportés au pharmacien, pour orienter ces déchets vers une filière de tri sélectif adaptée.

La barrière placentaire évolue au cours de la grossesse. En fin de grossesse, les IgG sont capables de traverser cette barrière, et d'induire des effets secondaires sur le fœtus, voire sur le nouveau-né. Parmi les anti-TNF-α, le certolizumab est remarquable par la suppression du fragment Fc dans sa structure, qui réduit ainsi son passage placentaire.

RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ

La survenue de réactions d'hypersensibilité est possible avec tous les médicaments évoqués dans ce chapitre, ainsi qu'avec leurs excipients. Celles-ci peuvent parfois être graves et mener au décès. Les traitements ayant déjà entraîné une réaction d'hypersensibilité ne doivent pas être réadministrés.

Le rituximab peut être à l'origine de réactions d'hypersensibilité immédiate graves, qui se manifestent le plus souvent sous la forme d'un bronchospasme. Celles-ci surviennent habituellement quelques minutes après la perfusion (soit plus tôt que les réactions secondaires au syndrome de relargage cytokinique). Le rituximab est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au rituximab ou aux protéines d'origine murine. Afin de réduire ce risque, la perfusion intraveineuse sera lente, injectée sur plusieurs heures, et avec une prémédication par antihistaminiques, solumédrol et paracétamol. L'apparition de signes d'hypersensibilité (dyspnée, bronchospasme, hypoxie) nécessite l'arrêt immédiat de la perfusion. L'adrénaline doit être immédiatement disponible si nécessaire. L'administration du rituximab doit être réalisée en milieu hospitalier.

La pneumopathie interstitielle immuno-allergique est un effet indésirable rare mais grave du méthotrexate, et qui impose son arrêt immédiat. Des hépatites immunoallergiques peuvent également survenir chez les patients exposés au méthotrexate, à l'azathioprine ou au mycophénolate mofétil. Des pancréatites immuno-allergiques peuvent survenir chez les patients exposés à l'azathioprine.

Les toxidermies comprennent des réactions d'hypersensibilité graves, mais qui restent très rares lors de l'administration d'un traitement immunosuppresseur.

Spécificités des immunosuppresseurs

ANTIMÉTABOLITES ET AGENTS ALKYLANTS

Les antimétabolites et agents alkylants agissent en perturbant la synthèse des acides nucléiques. L'altération de l'hématopoïèse et le risque de survenue de cytopénies peuvent survenir avec chacun de ces médicaments. Des effets secondaires digestifs (vomissements, altérations du transit) sont également fréquents lors de la prise de ces traitements.

ANTIMÉTABOLITES

Méthotrexate

Analogue structural de l'acide folique

Le méthotrexate fait partie de la famille des antimétabolites, et plus précisément des antifoliques. Le méthotrexate est un analogue structural de l'acide folique qui agit en bloquant la

Tableau 16-5 – Caractéristiques pharmacocinétiques des différents immunosuppresseurs et des différentes biothérapies.

DCI	Demi-vie plasmatique	Modalités principales d'élimination et/ou de transformation
Immunosuppresseurs		
Méthotrexate	3-4 heures	*Élimination principalement par voie urinaire* Bilan préthérapeutique : créatininémie 30 < CLcr < 59 ml/min : réduire de moitié la posologie CLcr < 30 ml/min : traitement contre-indiqué
Azathioprine	1-2 heures	*Élimination du médicament reposant principalement sur l'inactivation par la xanthine oxydase et par la thiopurine méthyltransférase (TPMT)* Déficit en TPMT héréditaire (génétique) ou secondaire à des médicaments (olsalazine, mésalazine, sulfasalazine) : contre-indication Étude du polymorphisme génétique de la TPMT recommandée dans le bilan préthérapeutique Association avec les inhibiteurs de la xanthine oxydase (allopurinol, febuxostat) formellement contre-indiquée. Prises à distance des ingestions de produits laitiers Employer les posologies minimales (1 mg/kg/jour) chez l'insuffisant rénal et chez l'insuffisant hépatique
Mycophénolate Mofétil	18 heures	*Métabolisation du MPA en MPAG par glucuronylation. Reconversion du MPAG en MPA via le cycle entéro-hépatique* *N.B. : Élimination principalement par voie urinaire sous forme de MPAG* Interactions médicamenteuses modifiant la pharmacocinétique au niveau du cycle entéro-hépatique : cholestyramine, ciclosporine A, antibiotiques CLcr < 25 ml/min : ne pas dépasser 2 g par jour
Cyclophosphamide	4-8 heures	*Activation par hydroxylation hépatique* *N.B. : Élimination essentiellement urinaire, sous forme de multiples métabolites, dont l'acroléine (molécule responsable de la toxicité vésicale)* Interactions médicamenteuses possibles nombreuses Infection urinaire aiguë, cystite hémorragique préexistante, obstruction des voies urinaires : contre-indication. Surveillance de l'ECBU avant et pendant traitement Administration d'Uromitexan® pour les fortes doses. Hydratation avant et pendant la perfusion. Mictions régulières pendant et après la perfusion
Ciclosporine	7-11 heures	*Métabolisme hépatique par CYP3A4. Métabolisme influencé par la glycoprotéine P* *Élimination principalement biliaire* Interactions médicamenteuses avec les inducteurs et inhibiteurs du CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P Réduction de posologie possiblement nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques
Tacrolimus	43 heures	*Métabolisme hépatique par CYP3A4. Métabolisme influencé par la glycoprotéine P* *Élimination principalement biliaire* Interactions médicamenteuses avec les inducteurs et inhibiteurs du CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P Réduction de posologie possiblement nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques
Biothérapies		
Adalimumab	14 jours	Catabolisme par captation cellulaire. (Endocytose et dégradation lysosomale dans les cellules endothéliales.) Catabolisme pouvant être majoré par immunisation
Infliximab	10 jours	Catabolisme par captation cellulaire. (Endocytose et dégradation lysosomale dans les cellules endothéliales.) Catabolisme pouvant être souvent majoré par immunisation
Golimumab	14 jours	Catabolisme par captation cellulaire. (Endocytose et dégradation lysosomale dans les cellules endothéliales.) Catabolisme pouvant être majoré par immunisation
Certolizumab	14 jours	Catabolisme par captation cellulaire. (Endocytose et dégradation lysosomale dans les cellules endothéliales.) Catabolisme pouvant être majoré par immunisation
Étanercept	3 jours	Catabolisme par captation cellulaire. (Endocytose et dégradation lysosomale dans les cellules endothéliales.) Catabolisme globalement peu influencé par l'immunisation
Rituximab	21 jours	Catabolisme par captation cellulaire. (Endocytose et dégradation lysosomale dans les cellules endothéliales.) Catabolisme pouvant être majoré par immunisation N.B. : Élimination médiée par la cible
Secukinumab	27 jours	Catabolisme par captation cellulaire. (Endocytose et dégradation lysosomale dans les cellules endothéliales.) Catabolisme pouvant être majoré par immunisation
Ixekizumab	13 jours	Catabolisme par captation cellulaire. (Endocytose et dégradation lysosomale dans les cellules endothéliales.) Catabolisme pouvant être majoré par immunisation
Tocilizumab	8-14 jours	Catabolisme par captation cellulaire. (Endocytose et dégradation lysosomale dans les cellules endothéliales.) Catabolisme pouvant être majoré par immunisation
Sarilumab	8-10 jours	Catabolisme par captation cellulaire. (Endocytose et dégradation lysosomale dans les cellules endothéliales.) Catabolisme pouvant être majoré par immunisation
Anakinra	4-6 heures	Modalités d'élimination mal connues. Clairance plasmatique réduite chez les patients insuffisants rénaux CLcr < 30 ml/minute : réduire la fréquence d'injection (injecter un jour sur deux)
Canakinumab	26 jours	Catabolisme par captation cellulaire. (Endocytose et dégradation lysosomale dans les cellules endothéliales.) Catabolisme pouvant être majoré par immunisation

CLcr : clairance de la créatinine.

Tableau 16-6 – Considérations vis-à-vis de la grossesse et de l'allaitement concernant les immunosuppresseurs et les biothérapies.

DCI	Grossesse et conception	Allaitement	Connaissances du risque malformatif
Immunosuppresseurs			
Méthotrexate	Contraception nécessaire (pour homme et femme) Contraception également recommandée chez l'homme Prise du traitement contre-indiquée pendant la grossesse	Ne pas allaiter dans les 24 heures suivant la prise du traitement	Tératogène
Azathioprine	Conception et grossesse possibles	Allaitement possible	Nombreuses et rassurantes
Mycophénolate Mofétil	Contraception nécessaire (pour homme et femme) Traitement contre-indiqué pendant la grossesse	Allaitement contre-indiqué	Tératogène
Cyclophosphamide	Contraception nécessaire (pour homme et femme) Traitement contre-indiqué pendant la grossesse	Allaitement contre-indiqué	Tératogène
Ciclosporine	Conception et grossesse possibles	Allaitement possible	Nombreuses et rassurantes
Tacrolimus	Conception et grossesse possibles	Allaitement possible	Nombreuses et rassurantes
Biothérapies			
Adalimumab	Traitement possible si nécessaire en évitant le 3e trimestre	Allaitement possible	Nombreuses et rassurantes
Infliximab	Traitement possible si nécessaire en évitant le 3e trimestre	Allaitement possible	Nombreuses et rassurantes
Golimumab	Traitement possible si nécessaire en évitant le 3e trimestre	Allaitement possible	Peu nombreuses
Certolizumab	Traitement possible si nécessaire quel que soit le terme	Allaitement possible	Nombreuses et rassurantes
Étanercept	Traitement possible si nécessaire	Allaitement possible	Nombreuses et rassurantes
Rituximab	Contraception nécessaire. Risque de lymphopénie B chez l'enfant Traitement possible si indispensable avant 25 SA (Lecrat.fr)	Allaitement contre-indiqué	Peu nombreuses
Secukinumab	Contraception nécessaire Traitement possible si nécessaire avant 22 SA (Lecrat.fr)	Absence de données publiées	Peu nombreuses
Ixekizumab	Contraception nécessaire Traitement contre-indiqué pendant la grossesse	Allaitement contre-indiqué	Très peu nombreuses (Non renseigné sur lecrat.fr)
Tocilizumab	Contraception nécessaire Traitement possible si indispensable en évitant le 3e trimestre	Allaitement possible	Peu nombreuses
Sarilumab	Contraception nécessaire Traitement contre-indiqué pendant la grossesse	Allaitement contre-indiqué	Très peu nombreuses (Non renseigné sur lecrat.fr)
Anakinra	Traitement possible si nécessaire	Allaitement contre-indiqué	Peu nombreuses
Canakinumab	Contraception nécessaire Traitement contre-indiqué pendant la grossesse	Allaitement contre-indiqué	Très peu nombreuses (Non renseigné sur lecrat.fr)

SA : semaines d'aménorrhée.

dihydrofolate réductase et, ainsi, la synthèse de la thymidine et donc de l'ADN durant la phase S des mitoses cellulaires. Il agit par ailleurs, même à faible dose, comme un anti-inflammatoire dont le mécanisme supposé est une accumulation d'adénosine qui se lie aux récepteurs A2 inhibant l'activité des polynucléaires.

Le méthotrexate peut être prescrit dans le cadre de son autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la polyarthrite rhumatoïde sévère et active chez l'adulte, dans les formes polyarticulaires de l'arthrite juvénile idiopathique sévère [149], dans des formes modérées à sévères de psoriasis, dans des formes sévères de rhumatisme psoriasique chez l'adulte, et dans des formes légères à modérées de la maladie de Crohn chez les patients adultes réfractaires ou intolérants aux thiopurines.

Le méthotrexate est également prescrit hors AMM, dans la maladie de Behçet [150], dans la sarcoïdose, dans les formes non sévères de vascularites nécrosantes systémiques [143], dans la maladie de Horton à visée d'épargne cortisonique [151], et dans les uvéites chroniques non infectieuses atteignant le segment postérieur [152]. Le méthotrexate est également souvent proposé aux patients présentant des sclérites idiopathiques [141].

Dans les indications ophtalmologiques, le méthotrexate est prescrit à la posologie de 0,3 mg/kg par semaine, per os, ou bien par voie sous-cutanée en cas de mauvaise tolérance digestive ou de mauvaise absorption. Il faut compter un minimum de 4 à 6 semaines à pleine dose pour juger des premiers résultats sur la maladie.

La toxicité digestive du méthotrexate est fréquente, à type de nausées, de douleurs abdominales ou, plus rarement, de diarrhées ou de vomissements. La toxicité muqueuse est davantage liée à la dose administrée, notamment en cas d'oubli de la supplémentation associée par acide folique, et peut se manifester par une stomatite et/ou une mucite, responsables d'œsophagite ou de diarrhées.

Outre la macrocytose, sans conséquence clinique, la toxicité hématologique du méthotrexate est beaucoup moins fréquente que la toxicité hépatique. Les pancytopénies sont rares (1 %), mais parfois graves, pouvant mener au décès. Les dyscrasies sanguines préexistantes sont une contre-indication. La numération formule sanguine et des plaquettes est réalisée avant introduction du traitement, puis surveillée mensuellement durant les trois premiers mois, puis toutes les 4 à 12 semaines.

L'association du méthotrexate et du sulfaméthoxazole-triméthoprime augmente les risques de toxicité hématologique ; cette association est donc fortement déconseillée.

Une supplémentation systématique en acide folique, à la dose de 10 mg/semaine, 48 heures après la prise du méthotrexate, est nécessaire pour en réduire la toxicité potentielle, en particulier muqueuse et hépatique.

Troubles sévères de la fonction hépatique

Une augmentation des transaminases est fréquente et le plus souvent transitoire. Elle peut survenir en début de traitement, selon un mécanisme immuno-allergique, mais aussi tardivement. Un traitement prolongé, l'âge, les comorbidités hépatiques (alcool, diabète, obésité, hépatites virales) sont des facteurs de risque de survenue des anomalies biologiques hépatiques. La prise du méthotrexate est contre-indiquée chez les patients présentant des troubles sévères de la fonction hépatique, chez les patients alcooliques. La réalisation des sérologies des hépatites B et C, ainsi que le bilan hépatique sont nécessaires dans le bilan préthérapeutique. Une surveillance régulière des transaminases est indispensable et une réduction de posologie voire un arrêt du traitement sont nécessaires en cas d'anomalies biologiques persistantes. L'évolution vers la fibrose ou la cirrhose est rare.

Azathioprine

Promédicament de la 6-mercaptopurine

L'azathioprine est un immunosuppresseur de la famille des antimétabolites. C'est un promédicament de la 6-mercaptopurine, qui est elle-même convertie dans le secteur intracellulaire en 6-thioguanine nucléotides (qui s'incorpore à l'ADN, provoquant des cassures et des blocages en phase G2) et en 6-méthyl-mercaptopurine nucléotides (qui inhibe la synthèse des purines). L'azathioprine bloque ainsi la réplication de l'ADN et de l'ARN, et donc la prolifération des lymphocytes T activés et B activés.

L'azathioprine dispose d'une AMM dans la prévention du rejet du greffon chez les patients transplantés d'organes, dans les maladies dysimmunitaires (lupus systémique, polyarthrite rhumatoïde, hépatite auto-immune, purpura thrombopénique idiopathique, anémie hémolytique auto-immune, dermatomyosite, polymyosite, vascularites systémiques, pemphigus) et dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales. L'azathioprine est utilisée hors AMM dans la prise en charge de la maladie de Behçet [150] et des uvéites chroniques non infectieuses atteignant le segment postérieur de l'œil [152].

L'azathioprine est administrée par voie orale à la dose de 2 mg/kg/jour en 1, 2 ou 3 prises quotidiennes, sans dépasser 150 mg/j. Cette dose peut être augmentée à 3 mg/kg/j par le prescripteur s'il le juge utile, mais sans dépasser 150 mg/j.

Métabolisme dépendant de la thiopurine méthyl transférase (TPMT) et de la xanthine oxydase conditionnant le risque hématologique

La xanthine oxydase transforme la 6-mercaptopurine en un métabolite inactif. L'inhibition de la xanthine oxydase, en particulier par des médicaments comme l'allopurinol ou le febuxostat, entraîne un risque d'accumulation et donc de myélosuppression accrue. La prescription concomitante d'un traitement hypo-uricémiant par l'allopurinol ou le febuxostat est contre-indiquée. À l'inverse, l'azathioprine doit être prise à distance de produits laitiers qui contiennent de la xanthine oxydase, pour éviter une réduction de la biodisponibilité du médicament.

La TPMT transforme la 6-mercaptopurine en un métabolite inactif. Un déficit en TPMT, héréditaire ou lié à la prise de certains médicaments (olsalazine, mésalazine ou sulfasalazine), entraîne un risque d'accumulation et donc de myélosuppression accrue. Dans la population caucasienne, on estime autour de 10 % le pourcentage de sujets ayant une activité enzymatique basse, et à 0,6 % le pourcentage de sujets ayant une activité enzymatique indétectable. Le dépistage des sujets ayant un déficit génétique en TPMT, par phénotypage ou génotypage de la TPMT, est recommandé avant le début du traitement, afin d'identifier les sujets à très haut risque de toxicité hématologique [150]. Cette évaluation ne dispense pas d'une surveillance biologique stricte, qui est indispensable à la prescription de l'azathioprine.

Effets secondaires digestifs

Il est conseillé de réaliser les prises d'azathioprine au cours du repas pour en améliorer la tolérance digestive. Une cholestase et une altération de la fonction hépatique ont été rapportées avec l'azathioprine ; elles sont généralement réversibles avec l'arrêt du traitement. Des atteintes hépatiques et/ou pancréatiques graves peuvent également survenir.

Au total, la surveillance biologique comprendra l'hémogramme, la créatininémie et les transaminases, à réaliser avant introduction du traitement, puis toutes les semaines pendant les deux premiers mois, puis tous les 1 à 3 mois tant que le patient est traité.

Mycophénolate mofétil

Ester de l'acide mycophénolique

Le mycophénolate mofétil est un immunosuppresseur de la famille des antimétabolites.

C'est un ester de l'acide mycophénolique (MPA), inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase, enzyme clé de la synthèse *de novo* des nucléotides à guanine. Il est métabolisé par la glucuronyl transférase en glucuronide phénolique du MPA (MPAG). Le MPAG peut être régénéré en MPA par le cycle entéro-hépatique. L'administration par voie orale de mycophénolate mofétil radiomarqué permet de montrer que 93 % de la dose administré est éliminée dans les urines, principalement sous la forme de MPAG.

Il inhibe la synthèse des purines. Il agit principalement en inhibant la prolifération des lymphocytes T et B activés. Il a également des propriétés anti-inflammatoires, liées à une inhibition de la glycosylation des molécules d'adhérence leucocytaires et endothéliales.

Le mycophénolate mofétil dispose d'une AMM pour la prévention des rejets d'organe. Il est également utilisé dans le traitement de la néphropathie lupique, des vascularites nécrosantes systémiques [143]. En ophtalmologie, il est utilisé hors AMM pour la prise en charge des uvéites chroniques non infectieuses atteignant le segment postérieur [152], dans la choriorétinopathie de birdshot [140] et dans les sclérites idiopathiques [141].

Le mycophénolate mofétil s'administre par voie orale à la posologie de 2 g par jour, en 2 prises, avec la possibilité d'augmenter la dose à 3 g par jour en cas de réponse incomplète.

Interactions médicamenteuses

Au cours d'un traitement par mycophénolate mofétil, des interactions peuvent survenir avec d'autres médicaments qui peuvent influencer sa pharmacocinétique (voir tableau 16-5). Il est possible de réaliser des dosages d'acide mycophénolique, en mesurant son taux sanguin à plusieurs instants après administration orale (mesure de l'aire sous la courbe). En pratique, ce dosage peut être proposé en cas de réponse clinique insuffisante, pour s'assurer de l'absorption adéquate du traitement et avant une augmentation éventuelle de la dose de mycophénolate mofétil.

Le mycophénolate mofétil peut également perturber la pharmacocinétique d'autres médicaments. On suspecte que le MPAG puisse entrer en compétition avec l'aciclovir au niveau de la sécrétion tubulaire, menant ainsi à une augmentation des concentrations plasmatiques d'acyclovir en cas de co-prescription. On suspecte qu'un même mécanisme puisse également concerner la sécrétion tubulaire du ganciclovir.

Atteinte hématologique

Des cas d'érythroblastopénie sont décrits. Leuconeutropénie, lymphopénie et thrombopénie peuvent aussi survenir. La réduction des posologies du traitement peut permettre de corriger les anomalies hématologiques lorsqu'elles surviennent. Selon leur gravité, une réduction des doses ou un arrêt du traitement doit être discuté.

Une surveillance de l'hémogramme, de la créatininémie, et des transaminases est nécessaire avant introduction du traitement, puis hebdomadaire au cours des deux premiers mois de traitement, puis mensuelle au cours de la prise du traitement.

Effets secondaires digestifs

Les effets secondaires digestifs à type de diarrhées, parfois accompagnées de nausées et/ou de vomissements, sont fréquents avec le mycophénolate mofétil. Afin d'améliorer la tolérance digestive, la posologie peut être réduite à l'introduction du traitement, puis augmentée progressivement sur quelques semaines, jusqu'à atteindre la dose souhaitée. Des cas d'hépatite médicamenteuse ont été décrits mais restent rares.

AGENTS ALKYLANTS : CYCLOPHOSPHAMIDE

Agent alkylant, moutarde azotée

Le cyclophosphamide est un agent alkylant appartenant à la famille des moutardes azotées. Sa voie métabolique principale est réalisée dans le foie par les cytochromes P450 (CYP2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 3A4). Le cyclophosphamide est d'abord hydroxylé en 4-hydroxycyclophosphamide, et en son tautomère, l'aldo-cyclophosphamide, dont une partie sera transformée en acroléine (molécule responsable de la toxicité vésicale) et en moutarde phosphoramide (agent alkylant responsable de l'effet anticancéreux).

Beaucoup de médicaments sont susceptibles d'augmenter ou de réduire le métabolisme hépatique du cyclophosphamide. Le risque d'interaction médicamenteuse doit être recherché, et la surveillance de l'efficacité et de la tolérance du cyclophosphamide doit être étroite en cas de co-administration avec des substances et médicaments à risque.

Le cyclophosphamide agit par interaction directe sur l'ADN et bloque le cycle cellulaire en phase G2, aboutissant à la destruction des cellules en phase mitotique. Le cyclophosphamide agit sur les lymphocytes B et sur les lymphocytes T (en particulier T $CD8^+$) [141].

À forte dose, le cyclophosphamide dispose d'une AMM pour la prise en charge de certains cancers, et pour le conditionnement des allo- et autogreffes médullaires. À faible dose, le cyclophosphamide dispose d'une AMM pour le traitement de le polyarthrite rhumatoïde, de la granulomatose avec polyangéite, de formes sévères de lupus systémique, et de néphropathies auto-immunes corticorésistantes.

Le cyclophosphamide peut être utilisé hors AMM pour la prise en charge de la maladie de Behçet grave [141].

En ophtalmologie, le cyclophosphamide peut être utilisé hors AMM pour le traitement d'affections inflammatoires menaçant la vision à court terme en cas d'échec d'autres thérapeutiques [140] : kératite ulcérante périphérique avec menace perforative, sclérite nécrosante, ophtalmie sympathique, maladie de Vogt-Koyanagi-Harada insuffisamment contrôlée. Son utilisation a également été proposée par certaines équipes pour la prise en charge des choroïdites serpigineuses.

Dans les pathologies systémiques et ophtalmiques, le cyclophosphamide est utilisé principalement par voie IV, sous forme de bolus, à des doses de 0,6 g/m^2/jour à 0,7 g/m^2/jour. Chez le patient insuffisant rénal sévère et chez les patients âgés, la posologie est réduite. Dans le traitement des vascularites nécrosantes systémiques, on réalise habituellement une série de 6 bolus. Les trois premiers bolus sont effectués à 2 semaines d'intervalle et les trois derniers à 3 semaines d'intervalle [143].

La préparation des solutions injectables de cyclophosphamide doit obligatoirement être réalisée par un personnel spécialisé et entraîné, équipé de matériel de protection. Le cyclophosphamide ne doit pas être manipulé par des femmes enceintes ou qui allaitent. La préparation doit se dérouler dans un local de préparation réservé à cet usage. En cas d'extravasation, l'administration du traitement doit être interrompue immédiatement.

Toxicité vésicale de l'acroléine

La toxicité vésicale est en lien avec l'élimination urinaire de l'acroléine. À la phase aiguë, elle se traduit par une cystite hémorragique (dysurie, hématurie, parfois hémorragie grave). Des ulcérations, nécroses et fibroses vésicales peuvent également survenir, tout comme des cancers vésicaux. Pour en limiter le risque, une hydratation préalable et pendant la perfusion est indispensable, ainsi que la consigne de vider régulièrement sa vessie pendant la perfusion. Enfin, si la dose de cyclophosphamide est supérieure à 600 mg/m^2, on administre un protecteur vésical (uromitexan) pendant et après la perfusion.

Une infection urinaire, une obstruction des voies urinaires, une toxicité urothéliale (due à une chimiothérapie ou à une radiothérapie), une cystite hémorragique préexistante sont des contre-indications au cyclophosphamide. Un examen cytobactériologique des urines (ECBU) doit être réalisé avant l'administration du traitement et au cours du traitement.

Risque d'infertilité

Avant de débuter le traitement, les sujets en âge de procréer doivent être informés du risque d'infertilité. Chez l'homme, une cryopréservation de sperme avant traitement doit être systématiquement proposée. Chez la femme, la préservation de la fertilité est plus compliquée. Les techniques de cryopréservation ovarienne ne sont pas encore parfaitement au point et la congélation d'ovocytes ou d'embryon nécessite un conditionnement hormonal qui impose un délai rarement autorisé par l'activité de la maladie sous-jacente.

Atteinte hématologique

Le cyclophosphamide peut induire des cytopénies, notamment une leuconeutropénie, mais également une thrombopénie et une anémie. L'administration de cyclophosphamide est contre-indiquée en cas d'aplasie ou d'insuffisance médullaire, de leucopénie inférieure à 2500 cellules/mm^3 ou de thrombopénie inférieure à 50000 cellules/mm^3. Il est donc nécessaire de vérifier l'hémogramme avant chaque perfusion, et également entre le 8^e et le 14^e jour suivant le bolus de cyclophosphamide, date à laquelle le nadir de la réduction du nombre de leucocytes ou de thrombocytes est habituellement atteint. À long terme, cette toxicité médullaire peut entraîner une myélodysplasie, voire une leucémie ou un lymphome.

Effets secondaires digestifs

L'administration de cyclophosphamide peut être à l'origine de nausées, de vomissements et de mucites.

■ ANTICALCINEURINES (CICLOSPORINE, TACROLIMUS)

INHIBITION DE LA CALCINEURINE

La calcineurine est une enzyme impliquée dans la translocation nucléaire du facteur nucléaire des lymphocytes T activés (NF-AT), facteur de transcription essentiel de l'interleukine 2 (IL-2). Les anticalcineurines, représentés par la ciclosporine et le tacrolimus, agissent donc principalement en inhibant la production d'IL-2 et donc l'activation des lymphocytes T.

La ciclosporine inhibe la calcineurine après s'être complexée avec la cyclophiline, alors que le tacrolimus inhibe la calcineurine après s'être complexée à l'immunophiline (également appelée FKBP12). Le tacrolimus est un inhibiteur de la calcineurine 10 à 100 fois plus puissant que la ciclosporine.

La ciclosporine dispose d'une AMM dans de multiples indications : greffes d'organes solides, greffes de moelle osseuse, syndromes néphrotiques corticodépendants et corticorésistants dus à des glomérulopathies primitives – telles que des lésions glomérulaires minimes, des hyalinoses segmentaires et focales ou une glomérulonéphrite membraneuse –, formes actives et sévères de polyarthrite rhumatoïde, formes sévères de psoriasis pour lesquelles le traitement conventionnel est en échec, dermatite atopique sévère nécessitant un traitement systémique.

En ophtalmologie, la ciclosporine dispose d'une AMM pour le traitement des uvéites intermédiaires et postérieures non infectieuses menaçant la vision en cas d'échec du traitement conventionnel. Elle dispose également d'une AMM pour le traitement de l'uvéite de Behçet [150] avec accès inflammatoires répétés impliquant la rétine chez des patients ne présentant pas de manifestations neurologiques. La ciclosporine a aussi longtemps été prescrite hors AMM pour le traitement de la choriorétinopathie de birdshot [140].

Le tacrolimus dispose d'une AMM dans la prévention du rejet du greffon chez les transplantés hépatiques, rénaux ou cardiaques. Il est régulièrement prescrit en dehors de son AMM pour la prise en charge de pathologies pour lesquelles la ciclosporine dispose d'une AMM. Il est souvent préféré à la ciclosporine, son efficacité étant souvent considérée comme équivalente, et sa tolérance meilleure [153].

Ces deux médicaments sont administrés par voie orale.

Dans les indications ophtalmologiques, la posologie de la ciclosporine est habituellement de 5 mg/kg par jour par voie orale, répartie en deux prises. Après avoir obtenu un bon contrôle de l'inflammation, la dose de ciclosporine peut être progressivement réduite, en recherchant la posologie minimale efficace.

SUBSTRATS DE LA GLYCOPROTÉINE P ET DU CYP3A4

Les anticalcineurines sont des substrats de la glycoprotéine P et du CYP3A4.

La glycoprotéine P est une protéine membranaire d'efflux localisée au pôle apical des entérocytes, des hépatocytes, et des cellules épithéliales du tubule contourné proximal. Elle est codée par le gène MDR1 (*multidrug resistance protein*), et limite la biodisponibilité orale de ses substrats.

Le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) métabolise les anticalcineurines en métabolites dont l'activité immunosuppressive est globalement plus faible. L'élimination des anticalcineurines se fait principalement par voie biliaire.

Au total, de nombreux médicaments sont susceptibles de diminuer les taux d'anticalcineurine (barbituriques, carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, nafcilline, sulfadimidine intraveineuse, probucol, orlistat, millepertuis, ticlodipine, sulfinpyrazone, terbinafine, bosentan, rifampicine, octréotide) ou de les augmenter (nicardipine, métoclopramide, contraceptifs oraux, méthylprednisone à forte doses, allopurinol, acide cholique et dérivés, inhibiteurs de protéase, imatinib, colchicine, néfazodone, macrolides, antifongiques azolés, vérapamil, télaprévir, amiodarone, danazol, diltiazem, pamplemousse).

Les anticalcineurines sont par ailleurs eux-mêmes des inhibiteurs de la glycoprotéine P et du CYP3A4. Ils peuvent donc eux-mêmes être à l'origine d'interactions médicamenteuses avec les médicaments substrats de la glycoprotéine P et du CYP3A4 (digoxine, colchicine, statines, étoposide, aliskiren, dabigatran étexilate).

Les anticalcineurines présentent une marge thérapeutique étroite, et des dosages des concentrations plasmatiques résiduelles doivent être régulièrement réalisés pour adapter leur posologie.

Enfin, d'autres interactions médicamenteuses peuvent survenir par des mécanismes différents.

NÉPHROTOXICITÉ

Les anticalcineurines sont fréquemment néphrotoxiques. Cette néphrotoxicité peut se manifester par l'apparition d'une insuffisance rénale ou par des perturbations ioniques (hyperkaliémie, hypomagnésémie et hyperuricémie), secondaires à une dysfonction tubulaire. La créatininémie doit être évaluée avant l'introduction du traitement et étroitement surveillée en cours de traitement. L'apparition d'une néphrotoxicité impose une réduction rapide des posologies. Les patients présentant une insuffisance rénale ne doivent pas recevoir d'anticalcineurine (à l'exception des patients traités par anticalcineurine pour la prise en charge d'un syndrome néphrotique ou pour la prévention du rejet après transplantation rénale).

HYPERTENSION ARTÉRIELLE

L'hypertension artérielle est un effet indésirable fréquent chez les patients traités par anticalcineurine. La pression artérielle doit être évaluée avant l'introduction du traitement, et surveillée régulièrement pendant la prise du traitement. L'arrêt du traitement par anticalcineurine est nécessaire si l'hypertension artérielle ne peut pas être contrôlée par un traitement adéquat.

SYNDROME MÉTABOLIQUE

Les anticalcineurines sont susceptibles d'induire fréquemment un syndrome métabolique, qu'il s'agisse d'un diabète secondaire et/ou d'une hyperlipidémie. L'évaluation de la glycémie à jeun et des anomalies lipidiques avant traitement et en cours de traitement est nécessaire. Le tacrolimus est réputé plus diabétogène que la ciclosporine.

HIRSUTISME, HYPERPLASIE GINGIVALE ET AUTRES EFFETS SECONDAIRES

L'hirsutisme et l'hyperplasie gingivale sont des effets secondaires fréquents sous ciclosporine, mais rares ou inexistants sous tacrolimus.

Des perturbations du bilan hépatique (cytolyse, cholestase) peuvent survenir au cours d'un traitement par anticalcineurine, et doivent être dépistées par une surveillance biologique régulière. Ces anomalies peuvent diminuer après la réduction des posologies, mais pourront nécessiter un arrêt du traitement.

Le tacrolimus peut être dans de rares cas à l'origine de complications cardiaques ; coronaropathie, troubles du rythme, hypertrophie ventriculaire. Ces complications surviennent le plus souvent dans un contexte de surdosage du tacrolimus. Une surveillance cardiologique étroite sera réalisée chez des patients présentant une cardiopathie qui requièrent un traitement par tacrolimus.

Spécificités des biothérapies

■ ANTI-TNF-α

ANTICORPS MONOCLONAUX VERSUS RÉCEPTEUR SOLUBLE DU TNF-α

Le *tumor necrosis factor alpha* (TNF-α) est une cytokine pro-inflammatoire de la réponse immunitaire innée. Il est produit par les cellules (et notamment les macrophages) sous forme soluble, mais également sous forme membranaire. Le TNF-α soluble se lie principalement au TNFR1. Le TNF-α membranaire se lie principalement au TNFR2. La voie du TNFR2 est suspectée jouer un rôle prépondérant dans la défense anti-infectieuse et dans la formation du granulome inflammatoire [147].

L'étanercept est un dimère d'une protéine de fusion obtenue en fusionnant une partie du fragment Fc de l'IgG1 humaine (les parties CH2 et CH3, mais pas la région CH1) et le domaine de liaison extracellulaire du TNFR2 (TNFR2/p75). En pratique, l'étanercept fixe le TNF-α soluble et ne se fixe presque pas au TNF-α membranaire. L'étanercept est associé à un risque infectieux, notamment un risque de tuberculose, moindre. Il se révèle toutefois moins efficace dans la sarcoïdose, dans la maladie de Crohn, dans la granulomatose avec polyangéite et dans les uvéites [147, 154].

Au contraire, les anticorps monoclonaux anti-TNF-α ciblent le TNF-α soluble, mais également le TNF-α membranaire. Par l'intermédiaire du fragment Fc, ils induisent une cytotoxicité dépendante des anticorps, une cytotoxicité dépendante du complément, voire parfois une apoptose des cellules exprimant le TNF-α membranaire.

L'infliximab est un anticorps chimérique dont les régions variables sont d'origine murine et dont le fragment Fc est humain. L'adalimumab et le golimumab sont des anticorps entièrement humains. Le certolizumab pegol associe le Fab d'un anticorps monoclonal humanisé à deux chaînes de polyéthylène glycol, sans fragment Fc.

Les anticorps monoclonaux sont associés à un risque infectieux, notamment un risque de tuberculose, supérieur. Les anticorps monoclonaux se révèlent par ailleurs plus efficaces dans la sarcoïdose, dans la maladie de Crohn, dans la granulomatose avec polyangéite et dans les uvéites.

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Les anticorps monoclonaux disposent d'une AMM dans : la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, le psoriasis, l'arthrite juvénile idiopathique, l'hidrosadénite suppurée et le traitement des uvéites intermédiaires, postérieures et les panuvéites non infectieuses en échec de la corticothérapie. Ils sont parfois prescrits hors AMM dans la maladie de Behçet [150], dans la sarcoïdose, dans la maladie de Still et dans l'amylose AA. L'infliximab est parfois proposé hors AMM pour certains cas de vascularites nécrosantes réfractaires aux autres traitements conventionnels [143].

L'étanercept dispose d'une AMM dans : l'arthrite juvénile idiopathique [149], la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la spondylarthrite axiale non radiographique et le psoriasis en plaques.

Les traitements anti-TNF-α sont administrés par injection sous-cutanée, à l'exception de l'infliximab, qui est administré par voie intraveineuse. Lorsque l'observance thérapeutique est incertaine, le choix de l'infliximab permet de la vérifier, puisque les perfusions sont réalisées en secteur hospitalier.

EFFETS SECONDAIRES

Les anti-TNF-α ont été associés à de rares cas de névrites optiques ou d'atteintes démyélinisantes centrales (sclérose en plaques) ou périphériques (syndrome de Guillain-Barré). L'apparition de symptômes évocateurs de maladie démyélinisante centrale ou périphérique nécessite l'interruption du traitement par anti-TNF-α. Les anti-TNF-α sont contre-indiqués en cas d'antécédent personnel de pathologie démyélinisante centrale ou périphérique.

Des réactions paradoxales ont été décrites, c'est-à-dire la survenue ou l'aggravation d'une pathologie qui devrait habituellement être améliorée par les anti-TNF-α ; psoriasis, uvéite, maladie de Crohn. L'apparition d'auto-anticorps (anticorps antinucléaires, anti-ADN de type IgM) est assez fréquente, mais le plus souvent isolée, sans conséquences cliniques. Des cas d'aggravation d'insuffisance cardiaque ont été décrits chez des patients traités par anti-TNF-α. L'insuffisance cardiaque modérée à sévère est une contre-indication aux traitements par anti-TNF-α.

L'immunisation contre le traitement peut survenir avec n'importe quel anticorps monoclonal anti-TNF-α, mais survient plus fréquemment avec l'infliximab, probablement du fait de la nature chimérique de cet anticorps. Une immunisation contre le traitement peut aussi se produire contre d'autres anticorps

monoclonaux anti-TNF-α. Cette complication peut être suspectée en cas d'inefficacité thérapeutique, et peut être confirmée par la mise en évidence des anticorps dirigés contre l'anti-TNF-α. Le dosage des taux sériques résiduels d'anti-TNF-α est alors bas. La co-prescription d'un immunosuppresseur peut réduire le risque de survenue d'une immunisation ; le méthotrexate est fréquemment prescrit en association dans ce but.

RITUXIMAB

MÉCANISMES D'ACTION

Le rituximab se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20, exprimé par les lymphocytes pré-B et B matures. Le CD20 est absent des cellules pro-B et des plasmocytes normaux. Le fragment Fab du rituximab se lie à l'antigène CD20 des lymphocytes B et le fragment Fc peut générer des fonctions d'effecteurs immunitaires qui entraînent la lyse de ces lymphocytes par plusieurs mécanismes : une cytotoxicité dépendante du complément (CDC), une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et une mort cellulaire par apoptose. Le rituximab induit ainsi une déplétion lymphocytaire B profonde qui dure 6 à 12 mois.

Les deux schémas classiquement utilisés en traitement d'induction dans les maladies auto-immunes sont : soit 1 perfusion hebdomadaire de 375 mg/m^2 pendant 4 semaines, soit 2 perfusions de 1 g réalisées à 15 jours d'intervalle. Ces cures peuvent être renouvelées tous les 6 à 12 mois. En cours de traitement, le taux de lymphocytes CD19$^+$ est mesuré, afin de s'assurer de la bonne déplétion B. La majeure partie des patients (70 à 80 %) vont présenter une déplétion en lymphocytes B au cours du traitement ; une proportion plus faible de patients présentera une diminution des taux sériques d'immunoglobulines.

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Le rituximab dispose d'une AMM pour la prise en charge des lymphome non hodgkiniens, de la leucémie lymphoïde chronique, de la polyarthrite rhumatoïde, de la granulomatose avec polyangéite, de la polyangéite microscopique et du pemphigus vulgaris.

Le rituximab est également prescrit hors AMM dans d'autres contextes : neuromyélite optique de Devic [155], syndrome de Susac, pemphigoïde oculaire cicatricielle, certaines formes de myasthénie [156], de myopathies inflammatoires (syndrome des anti-synthétases, dermatomyosite juvénile, polymyosite), d'autres maladies auto-immunes, lupus systémique, syndrome de Gougerot-Sjögren, syndrome de Goodpasture, neuropathies avec anti-MAG, syndrome hyper IgG4, vascularite hypocomplémentémique.

RÉACTION LIÉE À LA PERFUSION, SYNDROME DE RELARGAGE CYTOKINIQUE ET SYNDROME DE LYSE TUMORALE

Une réaction liée à la perfusion survient fréquemment (chez 23 % des patients traités par rituximab pour une polyarthrite rhumatoïde), en raison de la libération de cytokines lors de la lyse des lymphocytes B. Elle survient habituellement lors de la première perfusion. Cette réaction générale débute généralement entre 30 et 120 minutes après le début de la perfusion (soit plus tardivement que les réactions d'hypersensibilité). Les symptômes associent fièvre, frissons, céphalées et hypotension transitoire. Cette réaction est plus fréquente que les réactions d'hypersensibilité. Pour la prévenir, les traitements hypotenseurs doivent être stoppés 12 heures avant la perfusion. Le faible débit de perfusion et la prémédication associant méthylprednisone et antihistaminique permettent de réduire leur fréquence et leur intensité, en plus de réduire le risque de réaction d'hypersensibilité. La survenue d'une réaction liée à la perfusion nécessite le ralentissement voire l'arrêt de la perfusion.

Le risque de réaction liée à la perfusion est plus important lorsque le rituximab est utilisé pour le traitement d'hémopathies (d'autant plus si la masse tumorale est élevée), avec à ce moment le risque de survenue d'un syndrome de lyse tumorale.

HYPOGAMMAGLOBULINÉMIE

Un petit nombre de cas d'hypogammaglobulinémie a été observé chez des patients traités par rituximab, dans certains cas sévères et nécessitant un traitement de substitution à long terme par immunoglobulines. La surveillance de l'électrophorèse des protides sériques doit être réalisée au cours du suivi.

Les conséquences à long terme de la déplétion en lymphocytes B chez les enfants n'est pas connue.

INSUFFISANCE CARDIAQUE

L'administration de rituximab peut rendre symptomatiques des atteintes cardiaques infracliniques ; apparition d'angor, de troubles du rythme cardiaque, d'insuffisance cardiaque.

Chez les patients présentant des comorbidités cardiaques, le débit de perfusion doit être lent, et la surveillance clinique doit être accrue lors de l'administration du traitement.

Les patients insuffisants cardiaques sévères ou présentant une maladie cardiaque non contrôlée ne doivent pas recevoir de traitement par rituximab.

NEUTROPÉNIES ET THROMBOPÉNIES

Une neutropénie peut survenir, y compris tardivement après le début du traitement.

L'hémogramme doit être réalisé avant chaque perfusion et pendant le traitement, jusqu'à 6 mois après le traitement.

La prudence est recommandée chez les patients neutropéniques et thrombopéniques.

ANTICORPS ANTI-IL17

MÉCANISMES D'ACTION

Le sécukinumab et l'ixékizumab se lient de façon sélective à l'IL-17A, une cytokine pro-inflammatoire, et la neutralisent. Ils permettent de réduire la fixation de l'IL-17A à son récepteur. Le récepteur à l'IL-17A est exprimé à la surface de diverses cellules, dont les kératinocytes. Le sécukinumab et l'ixékizumab réduisent ainsi la libération de cytokines pro-inflammatoires, de chémokines et de médiateurs des lésions tissulaires.

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Le sécukinumab et l'ixékizumab disposent d'une AMM dans la prise en charge du psoriasis, du rhumatisme psoriasique et de la spondylarthrite axiale.

EFFETS SECONDAIRES

Des neutropénies peu sévères ont été observées, mais sans critères de sévérité.

Des exacerbations de la maladie de Crohn ont été décrites chez certains patients traités. Les patients traités par anti-IL-17 et qui ont une maladie de Crohn doivent donc être étroitement surveillés.

ANTICORPS ANTI-IL-6

MÉCANISMES D'ACTION

Le tocilizumab et le sarilumab se lient aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6. Ce signal implique la glycoprotéine 130 (gp130), protéine ubiquitaire du signal de transduction, et STAT-3 (*signal transducer and activator of transcription-3*). L'IL-6 est produite à faible dose par de nombreuses cellules. L'interleukine est produite en quantités excessives dans de nombreuses maladies inflammatoires.

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Le tocilizumab et le sarilumab disposent d'une AMM comme traitement de deuxième ligne dans la polyarthrite rhumatoïde.

Le tocilizumab est indiqué dans le traitement du syndrome de relargage de cytokines sévère induit par les traitements par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique. Il dispose également d'une AMM pour le traitement de l'infection par le Sars-Cov2 (Covid-19). Il dispose encore d'une AMM comme traitement de deuxième ligne dans les formes systémiques et polyarticulaires d'arthrite juvénile idiopathique [149]. Il a aussi une AMM dans l'artérite à cellules géantes, dans l'objectif d'une réduction d'exposition à la corticothérapie [151].

Le tocilizumab est aussi utilisé hors AMM dans la prise en charge de l'orbitopathie dysthyroïdienne et pour la prévention des rechutes dans la neuromyélite optique, en cas d'échec au traitement de première intention [155].

EFFETS SECONDAIRES

Des neutropénies et thrombopénies sont décrites, justifiant la réalisation d'un hémogramme avant l'introduction et pendant le traitement. Les patients présentant moins de 2000 polynucléaires neutrophiles par mm^3 et/ou moins de 50 000 plaquettes par mm^3 ne doivent pas recevoir de tocilizumab.

Des hypercholestérolémies avec augmentation du LDL-cholestérol sont fréquentes et justifient la surveillance du bilan lipidique. Une cytolyse hépatique peut rarement survenir, mais justifie une surveillance régulière du bilan hépatique.

Les patients traités par tocilizumab présentent un risque accru de perforations digestives. Ce risque devra être considéré d'autant plus que le patient est âgé et/ou exposé aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou aux corticoïdes.

ANTI-IL-1

MÉCANISMES D'ACTION

L'anakinra est une protéine produite par la technique de l'ADN recombinant sur cellules d'*Escherichia coli*. Il s'agit d'une protéine très proche d'une protéine humaine : l'IL-1RA (*interleukine 1 receptor antagonist*). L'IL-1RA se lie habituellement à l'IL-1R (*interleukin 1 receptor*) à la surface des cellules, et empêche la liaison de l'IL-1 à ce récepteur. L'anakinra possède une séquence peptidique qui diffère de celle de l'IL-1RA par la présence d'une méthionine à son extrémité N-terminale. La protéine étant produite par *E. coli*, elle n'est pas glycosylée comme l'est l'IL-1RA dans les cellules humaines.

L'anakinra, en se liant au IL-1R, réduit l'activité biologique de l'IL-1α et de l'IL-1β. Le cankinumab se lie avec une haute affinité à l'IL-1β, et empêche ainsi son interaction avec l'IL-1R.

L'IL-1 est présente dans le plasma et le liquide synovial des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde. L'activation de l'inflammasome entraîne une maturation protéolytique et la sécrétion d'IL-1β qui présente un large spectre d'effets, notamment une inflammation systémique. L'IL-1β est un des principaux médiateurs en jeu dans la maladie de Still de l'adulte et dans l'arthrite juvénile idiopathique systémique.

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

L'anakinra et le canakinumab disposent d'une AMM dans les syndromes de fièvres périodiques, dans les syndromes périodiques associés à la cryopyrine (syndrome de Muckle-Wells [MWS], maladie systémique inflammatoire à début néonatal [NOMID], syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire [CINCA], syndrome familial auto-inflammatoire au froid [FCAS]), dans la fièvre méditerranéenne familiale (FMF), dans la maladie de Still de l'adulte et l'arthrite juvénile idiopathique systémique [149].

L'anakinra dispose d'une AMM dans la polyarthrite rhumatoïde.

Le canakinumab dispose d'une AMM dans le syndrome périodique associé au récepteur du facteur de nécrose tumorale (TRAPS), dans le syndrome hyperimmunoglobulinémie D (HIDS)/déficit en mévalonate kinase (MKD) et dans l'arthrite goutteuse.

EFFETS SECONDAIRES

Des neutropénies sont rapportées avec l'anakinra et justifient la réalisation d'un hémogramme avant l'introduction du traitement et au cours de la prise du traitement. L'anakinra ne doit pas être administrée chez des patients présentant moins de 1500 polynucléaires neutrophiles par mm^3.

Les réactions au point d'injection sont fréquentes. Pour les réduire, il est recommandé de réchauffer le produit à température ambiante avant l'injection, d'injecter lentement et de varier les sites d'injection.

Immunomodulateurs

Ces médicaments peuvent parfois être utilisés en ophtalmologie. Ils présentent notamment l'intérêt d'un risque infectieux ou néoplasique très faible voire inexistant en comparaison aux immunosuppresseurs et aux biothérapies.

INTERFÉRONS α ET β

L'interféron β-1a dispose d'une AMM dans la prise en charge de la sclérose en plaques, et peut permettre d'obtenir une réduction de l'activité inflammatoire en cas d'uvéite associée à une sclérose en plaques [157].

L'interféron α-2a est parfois prescrit hors AMM dans la prise en charge de la maladie de Behçet, et notamment en cas d'uvéite associée [150].

Les principaux effets indésirables sont le syndrome pseudo-grippal et des troubles psychiatriques. On peut également citer la rétinopathie à l'interféron caractérisée par la présence d'hémorragies rétiniennes et de nodules cotonneux.

DAPSONE

La dapsone est un antibiotique de la famille des sulfones utilisé dans le traitement de la lèpre. Il dispose également d'une action inhibitrice sur les polynucléaires neutrophiles. La dapsone dispose aussi d'une AMM dans la polychondrite atrophiante, les dermatoses bulleuses et les dermatoses neutrophiliques. L'efficacité de la dapsone sur des sclérites survenant dans ces contextes a été décrite. La dapsone est également utilisée dans la prise en charge de la pemphigoïde oculaire cicatricielle [158].

Le principal effet indésirable à craindre est la méthémoglobinémie qui favorise la survenue d'hémolyse, notamment sur des terrains à risque tel le déficit en G6PD, qui est une contre-indication au traitement par dapsone.

IMMUNOGLOBULINES INTRAVEINEUSES

Les immunoglobulines disposent d'une AMM comme traitement substitutif pour traiter un déficit de l'immunité humorale, mais aussi comme traitement immunomodulateur dans plusieurs indications. Elles ont également une AMM dans le traitement de la rétinochoroïdite de birdshot [142]. Il s'agit cependant d'un traitement rarement prescrit dans cette indication. Les immunoglobulines intraveineuses sont parfois prescrites pour la prise en charge de la rétinopathie associée au cancer, de poussées de myasthénies [156], ou des névrites optiques sévères [155].

Les réactions d'hypersensibilité sont rares, mais surviennent plus fréquemment chez les patients présentant un déficit en IgA. Des complications thrombo-emboliques artérielles ou veineuses peuvent survenir, probablement en lien avec l'élévation relative de la viscosité sanguine. L'hypertension artérielle est fréquente au décours du traitement. Les perfusions d'immunoglobuline sont lentes, habituellement réalisées sur 1 à 2 jours, voire plus, sur 4 à 5 jours, chez les patients âgés ou présentant des comorbidités cardiaques, ou rénales.

Les immunoglobulines sont produites à partir de plasma de donneurs humains. Elles peuvent contenir des anticorps dirigés contre les groupes sanguins et être à l'origine d'hémolyse.

PLASMAPHÉRÈSE

La plasmaphérèse est parfois utilisée pour la prise en charge des névrites optiques sévères survenant dans un contexte de neuromyélite optique et résistant aux bolus de Solumédrol® [155]. Elle est également parfois proposée pour le traitement des rétinopathies paranéoplasiques, et des crises myasthéniques graves [156]. On peut distinguer aujourd'hui deux grands types de plasmaphérèse : la plasmaphérèse non fractionnée, au cours de laquelle le plasma du patient est enlevé et remplacé soit par du plasma frais congelé, soit par une solution d'albumine à 5 %; la plasmaphérèse fractionnée, qui a pour objectif le retrait d'une molécule en particulier du plasma du patient, et permet au patient de se voir restituer son plasma purifié de cette molécule.

Atteintes ophtalmologiques secondaires aux immunomodulateurs, immunosuppresseurs et biothérapies

Les immunomodulateurs peuvent être à l'origine d'effets secondaires ophtalmologiques : la rétinopathie induite par l'interféron a été évoquée précédemment, mais la maculopathie aux antipaludéens de synthèse mérite également d'être citée ici.

Les traitements immunosuppresseurs peuvent être à l'origine d'effets indésirables oculaires en favorisant la survenue d'infections opportunistes : la rétinite à CMV, la toxoplasmose oculaire, la tuberculose oculaire, les rétinites à VZV, à HSV, et les endophtalmies endogènes bactériennes et fongiques.

Les biothérapies, notamment les traitements anti-TNF-α, sont connues pour pouvoir entraîner des réactions paradoxales qui peuvent concerner l'ophtalmologiste : uvéites, névrites optiques.

Les biothérapies utilisées en oncologie sont également à l'origine d'effets indésirables qui méritent d'être connus par l'ophtalmologiste : les kératites et uvéites induites par l'erlotinib (inhibiteur du facteur de croissance épidermique humain [HER1 = EGFR]), les uvéites survenant au cours d'immunothérapies associant anti-PD1 (nivolumab, pembrolizumab) et anti-CTLA4 (ipilimumab), les décollements séreux rétiniens et uvéites survenant au cours d'immunothérapies associant anti-BRAF (encorafénib, dabrafénib) et anti-MEK (binimétinib, tramétinib), les occlusions veineuses rétiniennes secondaires au ponatinib, ou encore la kératopathie induite par le belantamab mafodotin.

Formes ophtalmiques d'immunosuppresseurs – ciclosporine, tacrolimus

F. Chast, S. Charles-Weber, M.-L. Brandely-Piat

Introduction

Les immunosuppresseurs sont utilisés principalement dans les maladies auto-immunes et la prévention des rejets de greffes d'organe ou de tissu. En ophtalmologie, en dehors de leurs indications par voie systémique, par exemple dans les uvéites, la ciclosporine et le tacrolimus ont été proposés sous forme topique, dans diverses manifestations cliniques touchant le segment antérieur et la conjonctive. La ciclosporine a été étudiée [159], puis utilisée par voie systémique depuis le début des années 1980, et par voie topique, tant pour le traitement de maladies auto-immunes [160] que pour la prévention du rejet de greffe de cornée [161], notamment sous la forme de préparations hospitalières [162] de concentrations variables, de 0,05 % à 2 %. Depuis 2003, diverses spécialités commerciales ont été mises sur le marché.

D'utilisation plus récente [163], le tacrolimus a été proposé dans les mêmes indications que la ciclosporine [164]. Il est présenté sous la forme de collyres ou de pommades ophtalmiques [165] de concentrations allant de 0,003 % à 0,3 %. Compte tenu du risque d'événements indésirables liés à l'administration systémique d'un immunosuppresseur, l'emploi de collyres de ciclosporine ou de tacrolimus est justifié dans certaines situations, d'autant qu'un traitement par voie orale de ciclosporine ne permet pas d'obtenir des concentrations élevées dans les tissus de l'œil. En revanche, après traitement local par un collyre huileux de ciclosporine ou de tacrolimus, on retrouve des concentrations de ciclosporine significatives dans l'humeur aqueuse et même le vitré.

Médicaments utilisés : ciclosporine et tacrolimus

La ciclosporine (également dénommée cyclosporine ou CsA) (fig. 16-18) est un immunosuppresseur dont l'utilisation remonte au début des années 1980, tant pour la transplantation d'organes que dans le traitement de certaines maladies auto-immunes. Initialement isolée d'un échantillon de sol prélevé en Norvège, la ciclosporine A (forme principale) est un peptide cyclique de 11 acides aminés, synthétisé par un champignon microscopique, *Tolypocladium inflatum*.

Le tacrolimus (également dénommé FK-506) (fig. 16-19) est un immunosuppresseur, isolé en 1984 dans un échantillon de terre au Japon. Ses propriétés ont été mises en évidence en 1987. C'est un macrolide à fonction lactone biosynthétisé par une bactérie, *Streptomyces tsukubaensis*. Comme la ciclosporine, c'est un inhibiteur de la calcineurine.

Mécanisme d'action

La ciclosporine et le tacrolimus, après administration oculaire, sont passivement absorbés par les lymphocytes T.

L'activation du lymphocyte T par un antigène nécessite la reconnaissance de l'antigène, ce qui provoque une cascade de réactions, aboutissant à l'augmentation du calcium intracellulaire et à l'activation de la calcineurine. La calcineurine activée déphosphoryle le NF-AT (facteur nucléaire des cellules T activées, indispensable à la transcription du gène de l'interleukine 2 [IL-2]), ce qui lui permet de pénétrer dans le noyau du lymphocyte T. L'IL-2 synthétisée et libérée induit à son tour la prolifération de lymphocytes T et la production de cytokines.

Ciclosporine et tacrolimus, une fois distribués, pénètrent dans le cytoplasme lymphocytaire et se lient à une immunophiline, protéine spécifique, la cyclophiline pour la ciclosporine, et le FKBP12 pour le tacrolimus. Le complexe formé (ciclosporine/cyclophiline et tacrolimus/FKBP12) inhibe l'activité phosphatase de la calcineurine, puis le signal de transduction des lymphocytes T.

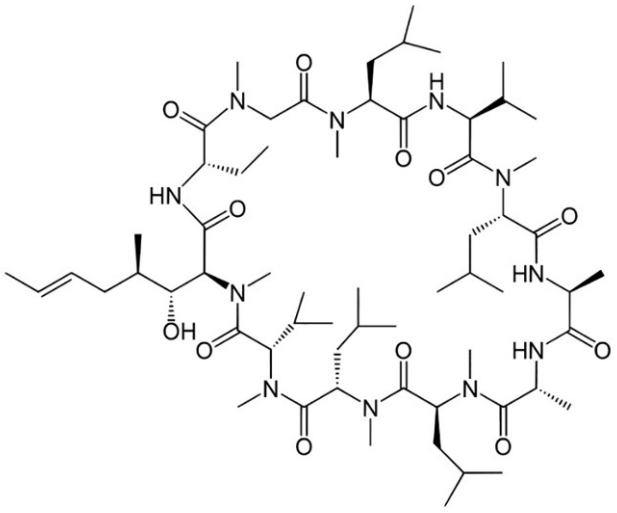


Fig. 16-18 ***Structure de la ciclosporine.***

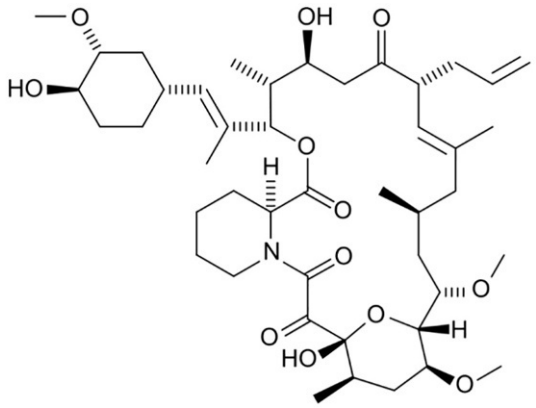


Fig. 16-19 ***Structure du tacrolimus.***

Au final, le blocage de la libération de cytokines pro-inflammatoires et des lymphocytes T réduit la réaction immune, mais aussi le processus allergique. Les deux médicaments immunosuppresseurs inhibent la libération de l'histamine par les mastocytes et les basophiles en réduisant la production d'IL-5, d'IL-2, d'IL-3, d'IL-4, de TNF-α, d'interféron γ, etc., ce qui réduit le recrutement des éosinophiles et leurs effets sur la conjonctive et la cornée.

Diverses études ont montré que l'administration locale de ciclosporine, même faiblement concentrée (0,05 %), permettait, au bout de quelques mois, d'obtenir une diminution de la population des lymphocytes activés dans la conjonctive et de la concentration de divers marqueurs d'activation immunitaire comme l'IL-6 [166].

De plus, un effet cellulaire est observé : la densité des cellules caliciformes conjonctivales est significativement plus élevée après un traitement par la ciclosporine chez les patients atteints de kératoconjonctivite sèche ou chez les patients atteint d'un syndrome de Gougerot-Sjögren primaire ou secondaire [167].

Indications thérapeutiques en ophtalmologie

PRÉPARATIONS DE CICLOSPORINE

- À forte concentration (2 %), le collyre de ciclosporine est indiqué dans la prévention du rejet lors d'une kératoplastie à haut risque de rejet. De nombreuses pharmacies hospitalières proposent cette préparation [168]. Dans le cas de Ciclograft®, l'autorisation d'accès compassionnel dans les greffes de cornée est soumise à diverses situations à risque : présence de néovascularisation cornéenne et synéchies antérieures, antécédents d'échec ou de rejet d'une greffe préalable, large diamètre du greffon, greffe excentrée, chirurgies du segment antérieur, situation susceptible d'être génératrice d'inflammation prolongée, antécédents de kératite herpétique, pathologies de la surface oculaire/terrain dysimmunitaire et atopie, et âge inférieur à 12 ans.
- À des concentrations moins élevées (ciclosporine à 0,05 %, 0,1 %, 0,2 %, 0,4 %, 0,5 et 1 %) : diverses préparations hospitalières ou commerciales visent à améliorer les symptômes liés à des pathologies de la surface oculaire et de la glande lacrymale chez les patients atteints de divers types de sécheresse oculaire [169], en particulier dans le syndrome de Gougerot-Sjögren [170].

- Le collyre de ciclosporine à diverses concentrations allant de 0,05 à 2 % est également indiqué dans :
  - le traitement de la kératoconjonctivite vernale (KCV). En effet, les corticoïdes topiques, souvent nécessaires pour contrôler les symptômes et les signes de KCV sévère, peuvent entraîner, à terme, de graves complications oculaires. C'est la raison pour laquelle on peut recourir aux préparations topiques de ciclosporine avec lesquelles on obtient une réponse rapide (moins de 1 mois), avec une bonne tolérance pour la plupart des patients et sans effets indésirables significatifs [171] ;
  - le traitement de certains dysfonctionnements des glandes de Meibomius (ciclosporine 0,05 %).

PRÉPARATIONS DE TACROLIMUS

Les collyres ou pommades ophtalmiques de tacrolimus [172] sont indiqués dans le traitement de :

- la conjonctivite ou kératoconjonctivite sévère due à une sécheresse oculaire dans le cadre d'une GVHD oculaire [173], avec résistance aux traitements non pharmacologiques (bouchons méatiques), résistance aux substituts lacrymaux ou résistance à la ciclosporine en collyre ;
- la conjonctivite ou de la kératoconjonctivite sèche sévère due à un syndrome de Gougerot-Sjögren, avec résistance aux traitements nonpharmacologiques (bouchons méatiques), résistance aux substituts lacrymaux, résistance à la vitamine A (pommade ophtalmique), résistance à la ciclosporine en collyre [174].

Les autres indications sont :

- la KCV avec résistance à la ciclosporine, et ou corticodépendance [175] ;
- la kératoconjonctivite atopique [176] ;
- le pemphigoïde oculaire cicatriciel [177].

Préparations disposant d'AMM en France

Deux spécialités pharmaceutiques commercialisées en France disposent d'une AMM [178]. Ces deux collyres, présentés sous la forme d'une émulsion, sont deux spécialités strictement identiques en termes de composition (ciclosporine 0,1 %) et d'excipients (triglycérides à chaîne moyenne, chlorure de cétalkonium, glycérol, tyloxapol, poloxamère 188, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables). Il s'agit d'Ikervis® 1 mg/ml et de Verkazia® 1 mg/ml.

Seules, leurs indications sont différentes (tableau 16-7).

Préparations disposant d'un accès compassionnel en France

Deux autres spécialités pharmaceutiques de ciclosporine, non commercialisées en France, disposent d'une autorisation d'accès compassionnel :

- ciclosporine 0,05 %, Restasis® [179], émulsion de ciclosporine dans un véhicule de glycérine, huile de ricin, polysorbate 80, carmoner 1342. (Le véhicule est commercialisé séparément, aux États-Unis, sous le nom de Refresh Endura®.) C'est un collyre sans conservateur ;
- ciclosporine 2 %, Ciclograft® [180], émulsion de ciclosporine dans un triglycéride à chaîne moyenne. C'est un collyre sans conservateur (tableau 16-8).

Une spécialité pharmaceutique de tacrolimus 0,1 %, Talymus®, sous la forme d'un collyre, non commercialisée en France, dispose d'une autorisation d'accès compassionnel. Le collyre contient un conservateur, le chlorure de benzalkonium (tableau 16-9).

Préparations hospitalières

CICLOSPORINE

Des préparations hospitalières à 0,5 mg/ml (0,05 %), 1 mg/ml (0,1 %), 2 mg/ml (0,2 %), 5 mg/ml (0,5 %), 10 mg/ml (1 %) et 20 mg/ml (20 %) sont disponibles auprès de quatre pharmacies hospitalières (Cochin-Hôtel-Dieu, Quinze-Vingts, CHU de Clermont-Ferrand, CHU de Toulouse). Ces préparations sont soit des solutions huileuses, soit des émulsions.

TACROLIMUS

Une préparation hospitalière de tacrolimus 0,2 mg/ml est disponible auprès de la pharmacie hospitalière du CHU de Clermont-Ferrand.

Tableau 16-7 – Préparations disposant de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France.

Spécialité	Indication de l'AMM	Posologie	Efficacité
Ikervis® 1 mg/ml	Kératite sévère chez des patients adultes présentant une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux	1 goutte dans l'œil ou les 2 yeux, une fois par jour au coucher. La réponse doit être réévaluée au moins tous les 6 mois	Faible efficacité, voire efficacité non significative par rapport à la réponse obtenue avec le seul excipient
Verkazia® 1 mg/ml,	Kératoconjonctivite vernale sévère chez les enfants à partir de 4 ans et les adolescents	1 goutte dans l'œil ou les 2 yeux, 4 fois par jour (matin, midi, après-midi et soir) pendant la saison de la kératoconjonctivite vernale cortico-induite. La dose peut être maintenue après la saison à la même dose ou à dose réduite	L'efficacité est modérée (entre 20 et 30 % d'amélioration)

Tableau 16-8 – Préparations disposant d'un accès compassionnel en France.

Spécialité	Indication de l'AMM américaine	Posologie	Efficacité
Restasis® 0,5 mg/ml (0,05 %)	Kératite sévère chez des patients adultes présentant une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux	1 goutte dans l'œil ou les 2 yeux, 2 fois par jour. La réponse doit être réévaluée au moins tous les 6 mois	Faible efficacité, 15 à 30 % d'amélioration (5 % pour le seul excipient) pour le test de Schirmer [181]. L'évaluation clinique évoque une amélioration de 35 % [182]
Ciclograft® 20 mg/ml (2 %)	Prévention du rejet de greffe de cornée chez les patients à risque de rejet en association (simultanée ou non) avec les corticoïdes, dans les situations à risque en cas de difficulté d'accès aux alternatives disponibles ou adaptées	1 goutte dans l'œil greffé, 2 à 3 fois par jour, après un traitement d'attaque pouvant aller jusqu'à 6 gouttes par jour	On obtient une survie du greffon de 80 à 90 % au 10e mois contre 35 à 60 % sur des séries historiques présentant les mêmes facteurs de risque

Tableau 16-9 – Tacrolimus.

Spécialité	Indication de l'AMM américaine	Posologie	Efficacité
Talymus® 1 mg/ml (0,1 %)	Conjonctivite ou kératoconjonctivite sévère due à une sécheresse oculaire dans le cadre d'une GVHD oculaire Conjonctivite ou kératoconjonctivite sèche sévère due au syndrome de Gougerot-Sjögren Kératoconjonctivite vernale	1 goutte dans chaque œil, 2 fois par jour	L'amélioration clinique des patients est jugée sur deux saisons avec un suivi de 24 mois Le taux de rémission au 6e mois est de 80 à 95 %

Effets indésirables

Après instillation oculaire, la ciclosporine passe dans le sang dans des proportions très inférieures aux concentrations potentiellement actives ou toxiques, puisque les concentrations sont inférieures pour la quasi-totalité des patients, à la limite de la détection analytique. Les effets indésirables sont locaux. Les plus fréquents sont la douleur (environ 20 %), l'irritation (15 à 20 %), l'hyperhémie (environ 5 %), l'augmentation du larmoiement (environ 5 %) et l'érythème palpébral (1 à 5 %), le plus souvent transitoires et survenant lors de l'instillation.

Dans notre expérience à l'Hôtel-Dieu, la tolérance locale du collyre de ciclosporine a été évaluée auprès de 388 patients âgés de 1 à 90 ans (53 % d'hommes et 47 % de femmes). La majorité des patients (63 %) ne présentent aucun effet indésirable. Sur les 37 % restants, plus de la majorité des patients déclarent un effet indésirable de type brûlure (58 %) ou douleur (15 %), démangeaisons (13 %) et divers autres effets (15 %) : rougeurs, picotements, inflammation des paupières, larmoiements, troubles de la vision. Pour 46 % des patients, l'effet indésirable est immédiat. Pour 54 % des patients, il persiste après l'instillation en moyenne pendant une heure (médiane : 15 minutes). De plus, pour 58 % des patients, l'effet indésirable a persisté après le premier mois de traitement [183].

Après instillation oculaire, le tacrolimus présente les mêmes inconvénients locaux que la ciclosporine. Il passe dans le sang dans des proportions très inférieures aux concentrations potentiellement actives ou toxiques (0,1 à 0,2 ng/ml), soit 100 fois moins que les concentrations résiduelles cibles dans le cadre de l'immunosuppression des transplantations d'organes. Les effets indésirables majeurs sont une sensation oculaire anormale (brûlure, sensation de corps étranger) chez 40 à 50 % des patients, une irritation oculaire chez 20 à 30 % des patients et une augmentation du larmoiement chez 10 à 20 % des patients.

Évaluations cliniques

GREFFE DE CORNÉE

La première étude menée à l'Hôtel-Dieu (1987) a porté sur 24 patients (25 yeux) présentant un risque de rejet cornéen élevé. Ces patients ont été traités par une association de collyres de ciclosporine à 2 % et de dexaméthasone à 1 %, 48 heures avant l'intervention et en postopératoire. Un groupe témoin de 25 patients présentant les mêmes risques élevés de rejet traités uniquement par corticoïdes topiques a été suivi en parallèle. Un an après l'intervention, la proportion de rejet de greffe de cornée chez les patients traités par ciclosporine à 2 % était de 12 % contre 65 % chez des patients non traités [184].

Dans une étude rétrospective japonaise, le collyre de ciclosporine à 2 % (1 goutte 4 fois par jour) en traitement adjuvant aux corticoïdes locaux postopératoires a permis d'obtenir, 60 mois après la greffe, la survie du greffon sans rejet dans 80 % des cas dans le groupe traité et 68 % dans le groupe témoin. Dans le groupe «haut risque de rejet», la survie des greffons sans rejet est de 70 % pour le groupe ciclosporine 2 % et 45 % dans le groupe témoin, différence significative dans les deux cas [185].

Un essai clinique randomisé, contrôlé contre placebo d'une formulation «hydroalcoolique» de ciclosporine à 2 % dans la prévention des risques de rejets n'a pas montré de différence significative de fréquence des rejets par rapport au groupe témoin (18 %) [186].

Dans les pathologies inflammatoires de l'œil, les résultats obtenus au moyen de ces collyres sont inconstants [187]. Dans le syndrome de l'œil sec, une étude croisée de 6 semaines a comparé la ciclosporine sous forme de pommade ophtalmique à 1 % avec un placebo et rapporté une amélioration de la surface oculaire, des symptômes et du test de Schirmer dans le groupe traité avec la ciclosporine [188].

Quand on compare tacrolimus et ciclosporine sur une période moyenne de suivi de 48,1 ± 7,9 mois, les taux d'épisodes de rejet et de rejet irréversible sont respectivement de 14,0 % et 6,0 % dans le groupe tacrolimus et de 37,5 % et 7,1 % dans le groupe ciclosporine. Le taux de survie du greffon semble significativement plus élevé dans le groupe tacrolimus (81,6 % ± 5,3 %, 71,1 % ± 6,3 %) par rapport à celui du groupe ciclosporine (71,1 % ± 6,3 %, 57,5 % ± 7,5 %) à 3 et 5 ans après la chirurgie (P = 0,006). Le score de risque préopératoire ≥ 3 (P = 0,016) et le rejet immunitaire endothélial (P = 0,033) étaient des facteurs de risque associés à la survie du greffon [189].

SÉCHERESSE OCULAIRE

L'utilisation de la ciclosporine permet d'éviter un traitement prolongé par corticoïdes locaux.

Les émulsions ophtalmiques de ciclosporine à 0,05 %, 0,1 %, 0,2 % et 0,4 % ont été étudiées dans le cadre d'une utilisation 2 fois par jour pendant 12 semaines en cas de sécheresse oculaire modérée à sévère ; toutes les concentrations ont permis d'obtenir des améliorations de la coloration au rose Bengale, comme des symptômes de kératite ponctuée superficielle [190].

Bien que controversée, une relation dose-réponse a été établie dans la plupart des études, la préparation à 0,1 % permettant d'obtenir des résultats objectifs et subjectifs plus constants que ceux obtenus avec la solution à 0,05 %.

La comparaison entre des émulsions de ciclosporine à 0,05 % et 0,1 % et de l'excipient seul, en cas de sécheresse oculaire modérée à sévère, chez les patients avec ou sans syndrome de Gougerot-Sjögren, a montré, au bout de 6 mois, que la ciclosporine était un facteur d'amélioration des résultats tant sur le plan clinique que pour le test de Schirmer. L'émulsion à 0,05 % a permis d'obtenir une amélioration significativement plus importante que l'excipient seul sur les paramètres subjectifs comme la vision floue et le besoin d'utiliser, en parallèle, des collyres lubrifiants [191].

KÉRATOCONJONCTIVITE VERNALE

Si la ciclosporine en collyre 2 % est un traitement inconstamment efficace de la KCV corticodépendante, elle permet cependant la réduction partielle ou complète des corticoïdes dans la majorité des cas [192] et, globalement, les deux médicaments sont « épargneurs » de corticoïdes dans la prise en charge des enfants atteints de KCV réfractaire [193].

Une étude comparative portant sur 59 patients a permis de souligner les meilleures performances du tacrolimus 0,03 % sur les rougeurs, les brûlures, la photophobie et la sensation de corps étranger par rapport à la ciclosporine au cours de la première semaine ($p < 0,05$). Le groupe tacrolimus montre une réduction statistiquement significative des sensations de brûlure et de corps étranger à la 4e semaine, et des rougeurs et sensation de brûlure à la 12e semaine. En revanche, la ciclosporine est plus efficace que le tacrolimus pour l'hypertrophie papillaire conjonctivale tarsienne à la 1re semaine et à la 12e semaine, pour les kératites ponctuées et les papilles géantes à la 1re semaine (p = 0,029 et 0,037, respectivement). Un échec a été observé chez 6 patients (19,35 %) du groupe ciclosporine et chez 5 patients (17,85 %) du groupe tacrolimus. Aucun effet secondaire grave n'a été détecté dans aucun groupe. Au total, on note une diminution plus importante des symptômes et signes inflammatoires ainsi qu'une meilleure observance pour la pommade ophtalmique au tacrolimus 0,03 % qu'avec le collyre de ciclosporine 2 %.

Mise en forme pharmaceutique adaptée

Les propriétés physicochimiques de la ciclosporine et du tacrolimus guident les conditions de mise en forme pharmaceutique de ces deux molécules (tableau 16-10).

Une des difficultés de l'administration topique de la ciclosporine, comme du tacrolimus repose sur leur insolubilité dans les liquides aqueux, eau, solutions d'électrolytes : NaCl, BSS®, etc. Il faut donc utiliser soit une solution huileuse (huile de ricin ou huile d'olive par exemple), soit une présentation innovante comme des émulsions stabilisées, des micelles, une encapsulation, etc. Il est également possible de présenter ces immunosuppresseurs sous forme de pommade ophtalmique.

SOLUTIONS HUILEUSES ET SOLVANTS APOLAIRES

La ciclosporine est habituellement solubilisée (0,1 à 2 %) dans de l'huile de ricin ou de l'huile de miglyol stériles. C'est également possible pour une préparation huileuse de tacrolimus (0,06 %) [194]. Il est possible d'utiliser de l'huile d'olive, par exemple pour le tacrolimus (0,03 %) [195]. Des solvants apolaires non huileux ont été utilisés comme le perfluorobutylpentane (F4H5) pour préparer un collyre de tacrolimus à 0,03 % [196].

CYCLODEXTRINES

Comme pour tout principe actif insoluble en milieu aqueux, l'emploi de cyclodextrines est séduisant. L'hydroxypropyl-β-cyclodextrine (à 40 % dans du Liquifilm®, lubrifiant oculaire) a permis de préparer une solution de tacrolimus à 0,02 % [197].

LIPOSOMES

Les liposomes, essentiellement constitués de phospholipides, sont un choix séduisant pour l'administration de ces médicaments dont la formulation est difficile. Ce sont des vésicules sphériques avec un noyau hydrophile et des bicouches lipidiques, qui augmentent la solubilité des médicaments. Les liposomes cationiques peuvent se conjuguer à des protéoglycanes sulfatés chargés négativement dans la membrane cellulaire, empêchant ainsi

Tableau 16-10 – Propriétés physicochimiques de la ciclosporine et du tacrolimus.

	Ciclosporine	Tacrolimus
Nature	Peptide cyclique de 11 acides aminés	Macrolide lactonique
Poids moléculaire	1202,6	804,0
Formule moléculaire	$C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$	$C_{44}H_{69}NO_{12}$
Solubilité dans l'eau	27 µg/ml (très peu soluble)	0,018 µg/ml (insoluble)
Solubilité dans les solvants organiques	Très soluble dans le méthanol, l'acétone et l'éther éthylique, soluble dans le chloroforme	Soluble dans le méthanol, l'éthanol, l'acétone, l'acétate d'éthyle et l'éther éthylique

une clairance rapide. L'emploi d'un phospholipide cationique pour préparer les liposomes, tel que le (2,3-dioléoyloxy-propyl)-triméthylammonium (DOTAP), a permis de mettre au point une préparation prometteuse de tacrolimus en termes de temps de résidence et de biocompatibilité [198].

Le tacrolimus peut charger des proniosomes contenant du poloxamère 188 et de la lécithine comme tensioactifs, du cholestérol comme stabilisant, et une quantité minimale d'éthanol et des traces d'eau. Avant utilisation, la préparation est reconstituée en niosomes (le niosome est un liposome à base de surfactant non ionique, formé principalement par l'incorporation de surfactant non ionique et de cholestérol comme excipient) [199].

■ NANOCAPSULES

Des nanocapsules chargées en tacrolimus ont montré des propriétés prometteuses, dans un cadre expérimental [200].

■ ÉMULSIONS

FORMULATIONS DE CICLOSPORINE

Les formulations de ciclosporine sont indiquées dans le tableau 16-11 [201].

FORMULATIONS DE TACROLIMUS

On peut préparer une solution de tacrolimus dans le macrogol 35 glycérol-ricinoléate (Kolliphor EL®) [202], antérieurement connu le nom de Cremophor®, qui est un surfactant non ionique permettant de stabiliser les émulsions de substances apolaires dans l'eau.

Tableau 16-11 – Formulations de ciclosporine.

Émulsion	– Huile anionique dans l'eau, 0,05 % (Restasis®) – Émulsion cationique 0,1 %, 1 mg/ml (Ikervis®) – Dispersion de polyaphrons (MC2-03) – Microémulsion (MiDROPS®)
Formulation nanomicellaire aqueuse	OTX-101 0,09 % (CEQUA™), solution nanomicellaire aqueuse
Micelles aqueuses	Micelles polymères mélangées avec du poloxamère et un dérivé hydrosoluble de vitamine E
Micelles lyophilisées	Nanotransporteur polymère chargé de ciclosporine lyophilisée
Solution non aqueuse	Alcanes semi-fluorés (CyclASol®)

Conclusion

L'utilisation des formes locales d'immunosuppresseurs, ciclosporine et tacrolimus, a fait progresser la qualité de la prise en charge de maladies immunologiques de la surface oculaire, en particulier les maladies auto-immunes et immuno-allergiques, mais aussi le pronostic des greffes de cornées, en particulier en situation de risque de rejet. La problématique de la mise en forme galénique de ces médicaments est partiellement résolue.

16.6. Anti-allergiques

F. Chast

L'œil est la cible fréquente de diverses réactions allergiques, reflétant un ensemble de manifestations immunitaires qui peuvent se présenter sur un éventail très large de symptômes. La conjonctive est le tissu le plus souvent impliqué dans l'allergie oculaire, mais les paupières et la cornée peuvent également être touchées. La prise en charge pharmacologique de ces allergies vise à soulager les signes et les symptômes de l'allergie. Ses bases reposent sur les mécanismes physiopathologiques de l'allergie [203].

Immunologie des phénomènes allergiques

Le système immunitaire offre divers mécanismes de défense à l'égard d'antigènes ou de substances reconnues comme étrangères par l'organisme. Les allergènes (par exemple les pollens, poussières, acariens, poils d'animaux, etc.) sont des antigènes qui peuvent déclencher une réaction allergique chez un individu prédisposé ou atopique. Lorsque le système immunitaire rencontre un antigène pour la première fois, une réponse-mémoire est constituée, habituellement sans manifestation clinique, ou «à bas bruit». À la suite de cette réponse-mémoire, les réexpositions ultérieures à l'antigène entraînent une réponse immunitaire rapide et parfois intense [204].

Une réponse immunitaire normale consiste, pour l'organisme, à éliminer l'antigène, avec une réaction inflammatoire de faible intensité. En revanche, l'hypersensibilité ou les réactions allergiques constituent une traduction inappropriée (exagérée) de la réponse immunitaire et entraînent des lésions tissulaires. Depuis plusieurs décennies, on dispose d'une classification en cinq niveaux [205].

Deux types de réponses d'hypersensibilité, les réponses de types I et IV (selon la classification de Gell et Coombs, tableau 16-12), jouent un rôle important dans les manifestations allergiques oculaires.

L'allergie oculaire liée à une hypersensibilité de type I, médiée par les immunoglobulines E (IgE), est le cas le plus fréquent des conjonctivites allergiques aiguës et chroniques [206]. La mise en évidence de l'allergène fait appel à des tests cutanés (*prick-tests*) dont la pratique est facile et indolore, et dont

Tableau 16-12 – Classification de Gell et Coombs (1963) des phénomènes d'hypersensibilité.

Type	Cause	Conséquence
Hypersensibilité de type I (immédiate)	Dégranulation des mastocytes induite par des anticorps IgE spécifiques	Libération de médiateurs vasoactifs
Hypersensibilité de type II	Reconnaissance d'antigènes à la surface de cellules ou de composants tissulaires de l'organisme par des anticorps	Cytolyse par ADCC (IgG) ou activation du complément (IgM ou IgG)
Hypersensibilité de type III (semi-retardée)	Dépôt de complexes antigènes-anticorps (IgM ou IgG) produits en grande quantité et qui ne peuvent pas être éliminés par les macrophages ou d'autres cellules de système réticulo-endothélial	Activation du complément et de l'inflammation
Hypersensibilité de type IV (retardée)	Sécrétion de cytokines par les cellules de type Th1 (lymphocytes T auxiliaires)	Recrutement et activation des macrophages
Hypersensibilité de type V (stimulante)	Liaison d'un anticorps à un récepteur de la cellule, ainsi activée de manière non contrôlée	

la sensibilité est satisfaisante. L'allergie oculaire peut aussi relever d'un mécanisme de type IV, c'est-à-dire d'un mécanisme à médiation cellulaire, comme l'allergie de contact, par exemple après l'application de différents topiques [207].

RÉPONSE D'HYPERSENSIBILITÉ DE TYPE I – À MÉDIATION HUMORALE

Dans une réaction d'hypersensibilité de type I, ou humorale, l'allergène active le lymphocyte B. L'IgE produite par la cellule B se fixe à la surface des mastocytes et des basophiles, en les sensibilisant (fig. 16-20).

Dès lors, la membrane cellulaire devient plus perméable aux ions calcium (Ca^{++}), entraînant l'entrée de Ca^{++} dans la cellule, ce qui déclenche l'activité de la phospholipase A2 dans le mastocyte, entraînant la dégranulation mastocytaire et la libération des médiateurs pro-inflammatoires contenus dans les granules. Cette cascade déclenche également la rupture de la membrane phospholipidique. L'acide arachidonique de la membrane est converti, d'une part, via la voie de la cyclo-oxygénase, en prostaglandines, prostacycline et thromboxane A, et d'autre part, via la voie de la lipoxygénase, en leucotriènes. Les médiateurs de l'hypersensibilité de type I sont : l'histamine, la sérotonine, le facteur chimiotactique des éosinophiles, le facteur chimiotactique des neutrophiles, les protéases, les leucotriènes, les prostaglandines, la bradykinine, la tryptase et diverses cytokines : le facteur d'activation plaquet-

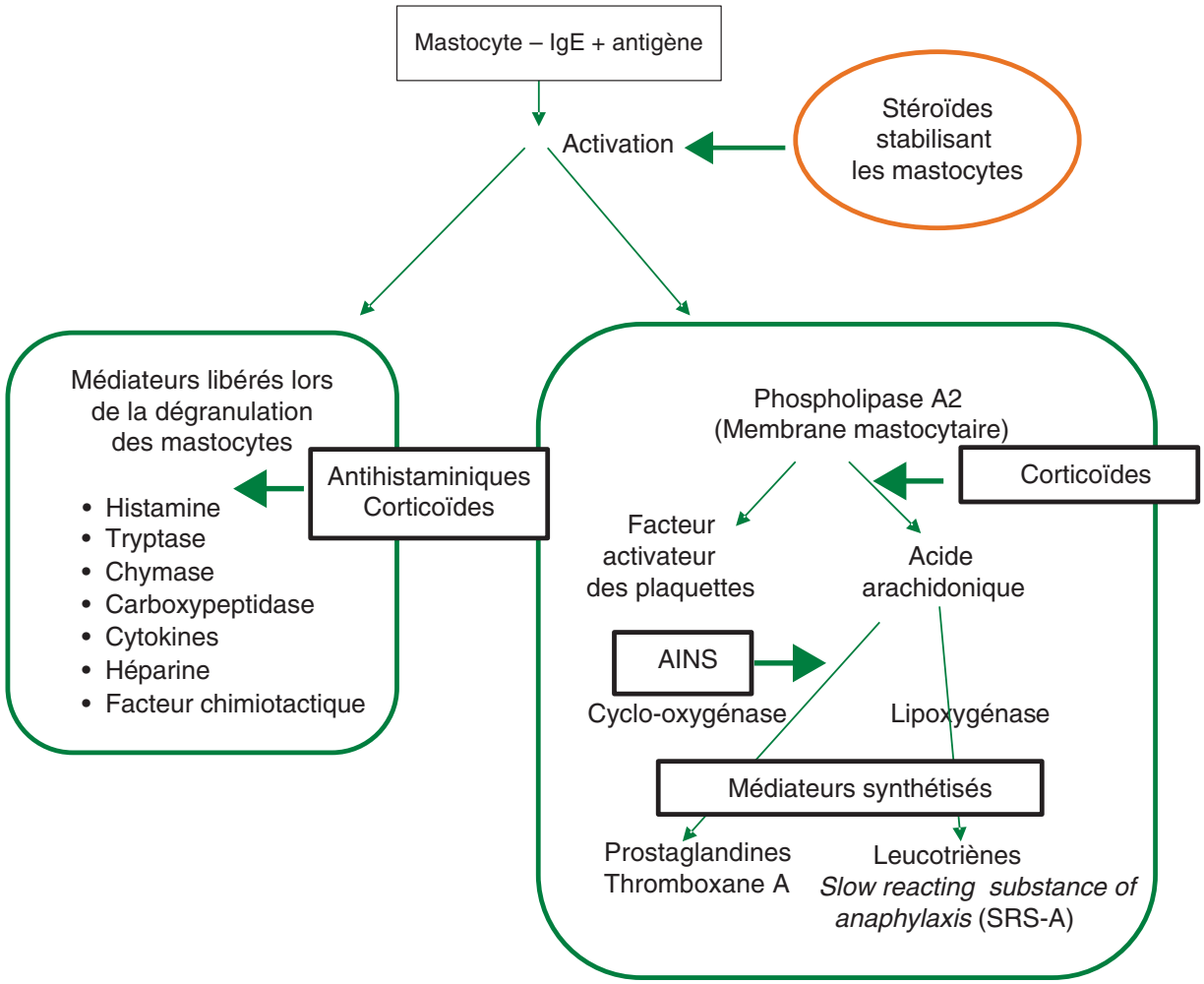


Fig. 16-20 ***Séquence des événements impliquant l'activation des mastocytes et la libération des médiateurs avec les sites activité pharmacologique.***

taire, le facteur de nécrose tumorale (TNF). Plus spécifiquement, au niveau des mastocytes, les cytokines synthétisées et libérées comprennent diverses interleukines : IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 et IL-13. Les éosinophiles et les neutrophiles entrent dans cette cascade d'événements, et on observe, sur le plan tissulaire : inflammation, sécrétion de mucus, contraction des fibres lisses, vasodilatation, augmentation de la perméabilité capillaire et démangeaisons.

Les réactions d'hypersensibilité de type I surviennent généralement dans les minutes (parfois jusqu'à 2 ou 3 heures) qui suivent l'exposition à un antigène chez des sujets sensibilisés et se résorbent en 30 à 60 minutes, parfois en plusieurs heures. Cette étape peut être suivie d'une phase tardive plus sévère et plus longue. Quand elle se développe, la phase tardive intervient 4 à 6 heures après la première réponse et peut durer jusqu'à 2 jours (fig. 16-21).

■ RÉPONSE D'HYPERSENSIBILITÉ DE TYPE IV – À MÉDIATION CELLULAIRE

Lors d'une réponse immunitaire de type IV ou à médiation cellulaire, la réaction d'hypersensibilité implique une population lymphocytaire T, avec un début allant de 12 à 72 heures après le contact. Dans ce cas, les cellules présentatrices de l'antigène (cellules de Langerhans) présentent l'antigène à la cellule T, qui est ainsi «activée». La sensibilisation prend 1 à 2 semaines après la première exposition à l'antigène. Lors de la réexposition, des cytokines, interleukines et interférons, sont libérées. Les cytokines activent les macrophages, entraînant une réaction cytotoxique à travers des activités phagocytaires enzymatiques accrues. La réponse d'hypersensibilité retardée débute rarement avant 24 heures et culmine à 48-72 heures.

Aspects cliniques des allergies oculaires

■ LES DIFFÉRENTES FORMES D'ALLERGIES OCULAIRES

De nombreuses classifications des allergies oculaires ont été proposées, mais le plus souvent on utilise un classement binaire des troubles d'hypersensibilité de la surface oculaire en :

- allergie oculaire ;
- hypersensibilité non allergique.

L'allergie oculaire est un processus pathologique médié, ou non, par les IgE. Il comprend :

- la conjonctivite allergique saisonnière (CAS) ;
- la conjonctivite allergique perannuelle (CAP) ;
- la conjonctivite papillaire géante (CPG) des porteurs de lentilles ;
- la kératoconjonctivite vernale (KCV) ;
- la kératoconjonctivite atopique (KCA) ;
- la blépharoconjonctivite de contact (BCC).

La CAS et la CAP représentent la grande majorité des allergies oculaires (95 % à 98 %). La KCA et la KCV ne représentent qu'environ 2 % des allergies oculaires. La KCV, qui représente 0,1 % à 0,5 % des allergies oculaires dans les pays développés, est plus répandue dans les pays subtropicaux (environ 4 % chez les enfants africains). KCV et KCA impliquent des mécanismes à la fois IgE-médiés et non IgE-médiés.

La KCV et la KCA sont deux situations dont la sévérité peut compromettre la fonction visuelle. C'est la raison pour laquelle l'enquête allergologique et la prévention vis-à-vis de l'exposition ultérieure à l'allergène responsable constituent des priorités en matière de prise en charge thérapeutique.

■ ÉVITEMENT ET ÉVICTION

L'évitement consiste à éviter la rencontre du sujet allergique avec l'allergène auquel il est sensible (on évite les risques liés à la forêt, au jardin, à une literie contaminée, à des animaux domestiques, etc.). L'éviction consiste à extraire le patient du milieu «à risque» dans lequel il risque une réaction allergique. L'éviction de l'allergène est possible dans certains cas. C'est souvent vrai lorsque l'allergène est alimentaire (trophallergène) ou médicamenteux, ou lorsqu'il s'agit d'une allergie aux poils d'animaux. C'est plus difficile quand il s'agit d'une allergie aux acariens, et plus généralement quand il s'agit de pneumallergènes (pollen, graminées, acariens, etc.). L'éviction est impossible lorsque l'allergène est non ou mal identifié [209].

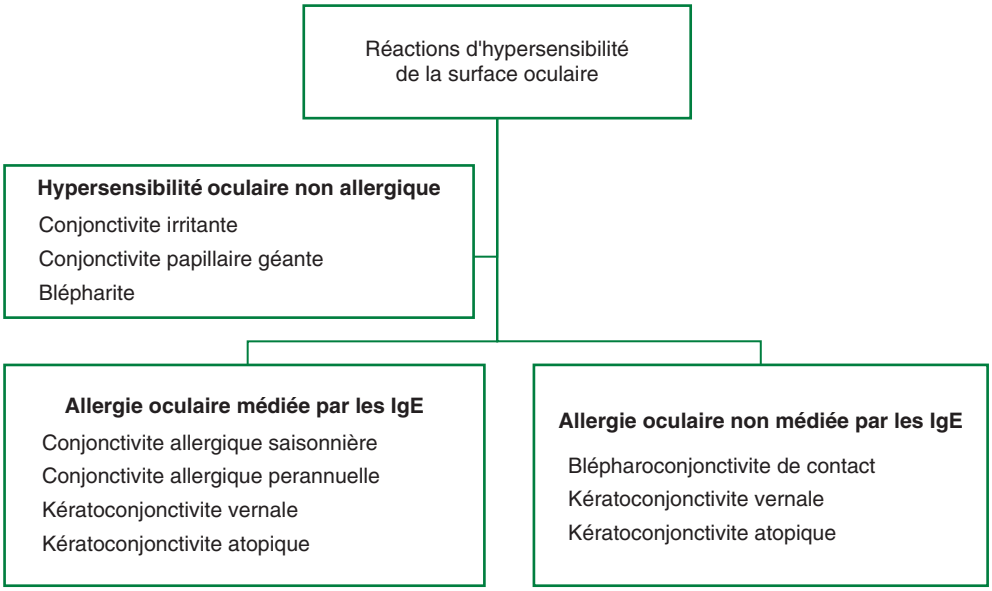


Fig. 16-21 *Classification physiopathologique des hypersensibilités oculaires [208].*

LES DIFFICULTÉS DU DIAGNOSTIC

Les allergies conjonctivales, surtout dans leurs formes les plus chroniques, font appel à des mécanismes complexes qui dépassent largement le seul cadre des mastocytes et des IgE [210]. Le film lacrymal, les paupières, l'environnement, notamment iatrogène, interagissent et font intervenir des acteurs cellulaires multiples. Il est indispensable de bien comprendre ces interactions, de mieux identifier les mécanismes associés et d'écarter des pathologies voisines qui peuvent aisément être prises pour des allergies. Les syndromes secs peuvent ainsi se confondre avec des conjonctivites allergiques chroniques, ou la conjonctivite allergique saisonnière. Les conservateurs des collyres peuvent enfin créer à la longue des inflammations locales difficiles à différencier de l'allergie initiale [211].

OPTIONS DE TRAITEMENT POUR LES ALLERGIES OCULAIRES

En général, le traitement des allergies oculaires repose sur la sévérité et les caractéristiques des symptômes de la réaction allergique. Une approche thérapeutique pragmatique, «par étapes», est habituellement préconisée, avec une adaptation du traitement en fonction de la gravité des symptômes et de la réponse obtenue par les premières mesures thérapeutiques. Lorsque c'est possible, la règle consiste à éviter, pour le patient, tout contact avec les allergènes environnementaux tels que les pollens, poussières, animaux, etc. La prévention n'est, malheureusement, pas toujours envisageable et l'évitement, bien que règle de base, n'est, malheureusement, pas toujours aisé à entreprendre. En revanche, en cas d'exposition, un lavage fréquent de l'œil au moyen d'une solution de lavage (sans conservateur) ou en utilisant des lingettes ophtalmiques permet de minimiser la durée de l'exposition à l'allergène.

Comme l'irrigation de la surface oculaire facilite l'élimination des allergènes, les solutions salines et les larmes artificielles aident à atteindre l'un des principes fondamentaux de la gestion des allergies en minimisant l'exposition de la surface oculaire aux allergènes [212]. De plus, certains types de larmes artificielles procurent un soulagement grâce à la lubrification de la surface oculaire via une combinaison de solution saline avec un agent mouillant et visqueux [213]. Si les substituts lacrymaux ne soulagent pas suffisamment, des préparations de plus haute viscosité ou des substituts lacrymaux à libération prolongée, utilisés la nuit, offrent une option plus durable, assurant une lubrification de la surface oculaire pendant le sommeil. Une douche avant la nuit permet également de débarrasser le cuir chevelu des allergènes susceptibles de contaminer les tissus oculaires pendant le sommeil.

Toutefois, ces options thérapeutiques préventives ne traitent pas la réponse allergique sous-jacente et ne modifient pas l'activité des médiateurs de l'inflammation (tableau 16-13) (voir chapitre 20).

Parmi les options de traitement, on peut envisager, outre les substituts lacrymaux :

- les décongestionnants topiques ;
- les antihistaminiques topiques et oraux ;
- les antidégranulants et stabilisants de la membrane des mastocytes ;
- les anti-inflammatoires corticoïdes ;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ;
- les immunosuppresseurs (inhibiteurs de la calcineurine) ;
- les allergènes thérapeutiques (immunothérapie allergénique).

Les substituts lacrymaux, les anti-inflammatoires corticoïdes, les AINS, les immunosuppresseurs constituent des classes thérapeutiques qui font l'objet de présentations par ailleurs sous la forme de chapitres spécifiques.

Décongestionnants

Les agonistes adrénergiques synthétique, phényléphrine, naphazoline, sont disponibles comme décongestionnants oculaires [214]. En Amérique du Nord, l'oxymétazoline et la tétrahy-

Tableau 16-13 – Options de traitement pharmacologique dans la conjonctivite allergique saisonnière, et effets secondaires associés.

Classe thérapeutique	Mécanisme d'action	Effets indésirables	Exemples
Agents de lubrification de la surface oculaire (y compris les larmes artificielles)	Dilution des antigènes, élimination des antigènes de la surface oculaire, aucune efficacité directe sur les médiateurs allergiques	Utilisation chronique pouvant être associée à des effets indésirables en raison des effets des conservateurs. soulagement temporaire, insuffisant pour les formes modérées et sévères	Dérivés cellulosiques : carboxyméthylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose dextran 70 ; gélatine ; polyols ; alcool polyvinylique ; povidone
Décongestionnants topiques	Vasoconstriction via la stimulation des récepteurs α-adrénergiques, réduction des rougeurs et des œdèmes	En cas d'utilisation prolongée ou d'arrêt brutal, risque de conjonctivite médicamenteuse, réactions folliculaires toxiques, dermatite de contact, rebond des symptômes. Contre-indication dans le glaucome à angle fermé en raison de l'effet mydriatique	Émédastine, lévocabastine, cyclopentamine, éphédrine, phényléphrine, tétrahydrozoline, naphazoline
Antihistaminiques systémiques	Agonistes inverses des récepteurs de l'histamine Blocage de l'histamine endogène Réduction des signes et symptômes oculaires induits par l'histamine, en particulier les démangeaisons	Sécheresse oculaire, sédation, effets secondaires systémiques possibles, y compris la cardiotoxicité	Prométhazine, diphénhydramine, hydroxyzine, alimémazine, cétirizine, loratadine, chlorphéniramine
Antihistaminiques topiques	Semblables aux antihistaminiques systémiques, mais leurs effets restent localisés	Irritation locale, sensibilité accrue, allergie aggravée, effets secondaires graves avec les médicaments les plus anciens	Lévocabastine,azélastine, kétotifène, olopatadine, épinastine

(*suite*)

Tableau 16-13 – Suite.

Classe thérapeutique	Mécanisme d'action	Effets indésirables	Exemples
Stabilisateurs de mastocytes	Préviennent la dégranulation des mastocytes et la libération des médiateurs inflammatoires Diminuent les rougeurs, l'hyperhémie, les démangeaisons et les irritations	Peu de problèmes de tolérance en dépit des picotements et des brûlures lors de l'instillation; fonctionnent mieux s'ils sont débutés avant l'apparition des symptômes	Cromoglycate, lodoxamide, pémirolast, kétotifène, nédocromil
Antihistaminiques + décongestionnants	Association de deux niveaux d'action pharmacologique : réduction des démangeaisons, des rougeurs et des œdèmes	Possible conjonctivite induite, soulagement des symptômes retardé, sédation ou excitabilité, étourdissements ou troubles de la coordination. L'effet peut ne durer que quelques heures; effet mydriatique	Naphazoline, phéniramine
Antihistaminiques + antidégranulants mastocytaires	Association de deux niveaux d'action pharmacologique : soulagement des rougeurs, de l'hyperhémie, des démangeaisons et des irritations	Picotement, sensation de brûlure, maux de tête, symptômes du rhume Soulagement des symptômes retardés, sédation, excitabilité, étourdissements ou troubles de la coordination; l'effet peut ne durer que quelques heures	Olopatadine, kétotifène, azélastine, épinastine
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	Blocage de la cyclo-oxygénase et de la production de prostaglandines, réduction des démangeaisons	Inconfort à l'instillation, picotements et brûlures	Kétorolac, diclofénac
Corticoïdes	Effets anti-inflammatoires généraux, atténuation de l'activité des cellules inflammatoires, réduction de la plupart des signes et symptômes oculaires	Augmentation de la pression intraoculaire, glaucome, formation de cataracte, retard de cicatrisation	Lotéprednol, prednisolone, fluorométholone

drozoline sont également commercialisées [215]. L'objectif thérapeutique consiste, après application topique sur l'œil, à obtenir une constriction des vaisseaux sanguins qui permet une diminution de l'hyperhémie conjonctivale et de l'œdème. Cette action se produit à partir de concentrations de médicaments qui, en majorité, ne provoquent pas de dilatation pupillaire, même si, parfois, surtout en cas de lésion cornéenne facilitant le passage du médicament dans la chambre antérieure, une dilatation de la pupille peut être observée. Ces médicaments n'ayant qu'un intérêt symptomatique, puisqu'ils n'ont pas d'effet sur la réponse immunitaire conjonctivale à l'antigène, de nombreux ophtalmologistes sont, à juste titre, réservés à l'égard de leur prescription.

PHARMACOLOGIE

La phényléphrine (fig. 16-22) est le plus ancien des médicaments disponibles. C'est un agoniste adrénergique qui diffère chimiquement de l'adrénaline (fig. 16-23) par l'absence d'un des deux groupes hydroxyles sur le cycle aromatique. Aux concentrations utilisées pour la décongestion oculaire, la phényléphrine provoque une vasoconstriction par stimulation directe des récepteurs α-adrénergiques au niveau des vaisseaux de la conjonctive. À long terme, la phényléphrine peut provoquer un rebond de la congestion conjonctivale et entraîner une conjonctivite médicamenteuse [216], effet redouté qui explique une part des réserves d'un grand nombre de prescripteurs [217].

Formes topiques contenant de la phényléphrine :

- Mydriasert® (phényléphrine 5,4 mg + tropicamide 0,28 mg), insert ophtalmique;
- Néosynéphrine® 2,5 % (flacon ou récipient unidose), 5 % (flacon), 10 % (flacon ou récipient unidose).

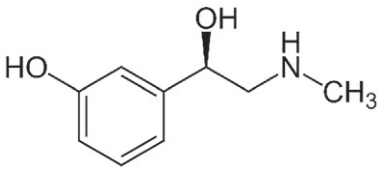


Fig. 16-22 ***Structure de la phényléphrine.***

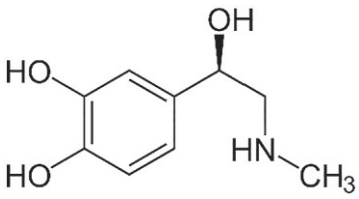


Fig. 16-23 ***Structure de l'adrénaline.***

La naphazoline (fig. 16-24), l'oxymétazoline et la tétrahydrozoline diffèrent structurellement des autres agonistes adrénergiques par le remplacement du cycle aromatique par un cycle insaturé. En général, ces agents présentent une activité supérieure au niveau du récepteur α-adrénergique [218].

Collyre contenant de la naphazoline :

- Collyre bleu laiter® : hydroxyde de méthylthioninium (bleu de méthylène) 0,020 g + nitrate de naphazoline 0,050 g pour 100 ml

Après application topique sur l'œil, la naphazoline induit une vasoconstriction marquée, et semble présenter un avantage clinique sur la phényléphrine, car elle induit moins fréquemment

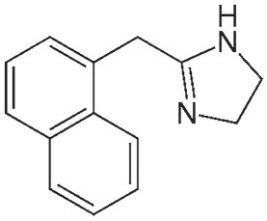


Fig. 16-24 ***Structure de la naphazoline.***

d'effet «rebond» [219]. Ces dérivés sont chimiquement compatibles avec une grande variété d'autres médicaments et peuvent être associés à d'autres collyres : antihistaminiques, corticoïdes, etc.

Il faut signaler qu'un médicament utilisé dans le traitement du glaucome est proposé aux États-Unis comme décongestionnant : la brimonidine (Alphagan® 0,2 %). Au lieu de l'utiliser à cette concentration, certaines équipes proposent son emploi après dilution au 1/8e, soit 0,025 % [220].

UTILISATIONS CLINIQUES

Les effets cliniques de la phényléphrine et de la naphazoline permettent de diminuer l'érythème induit par l'histamine, et, à des concentrations relativement faibles, d'obtenir un «blanchiment» de la conjonctive. Il est difficile d'affirmer qu'une préparation soit plus efficace qu'une autre. L'évaluation des effets de la naphazoline à la lampe à fente confirme la constriction des vaisseaux conjonctivaux, sans effet sur les vaisseaux plus profonds. Mais on note qu'une augmentation de la taille de la pupille se produit dans plus de moitié des yeux, et, dans 15 à 20 % des cas, on observe une augmentation de la PIO de 3 à 7 mmHg. En revanche, la naphazoline est peu efficace sur les démangeaisons (elle n'a pas d'effet anti-allergique). On administre les collyres décongestionnants 2 à 4 fois par jour, la règle devant être «aussi peu fréquemment que possible» [221].

EFFETS INDÉSIRABLES

Outre la dilatation pupillaire, on peut signaler, parmi les effets indésirables : une vision floue, des érosions de l'épithélium cornéen [222] et la congestion «de rebond». Après instillation, des picotements transitoires peuvent survenir avec toutes les préparations décongestionnantes. En raison de l'emploi de préparations relativement peu concentrées, mais suffisamment pour obtenir une décongestion oculaire, les effets secondaires systémiques sont rarement observés.

Quelques contre-indications doivent être soulignées. Ces médicaments sont des agonistes adrénergiques ; ils peuvent affecter potentiellement tous les tissus cibles innervés par le système nerveux sympathique ; on note une augmentation de la fréquence cardiaque (10 %) et une augmentation de la tension artérielle (+15 mmHg) [223]. La prudence s'impose donc chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires, d'hyperthyroïdie et de diabète. L'utilisation de ces agents est contre-indiquée chez les patients présentant un glaucome à angle fermé. L'application de phényléphrine ou de naphazoline sur une cornée lésée (malade ou traumatisée) peut entraîner une absorption suffisante pour provoquer une réponse hypertensive systémique.

Antihistaminiques

PHARMACOLOGIE

Les antihistaminiques H_1 inhibent les effets physiologiques ou pharmacologiques de l'histamine et soulagent les signes et symptômes associés à la libération d'histamine au niveau de ce type de récepteurs. Ils limitent la dilatation vasculaire, réduisent la perméabilité capillaire induite par l'histamine, minimisent les démangeaisons et les douleurs associées, et soulagent les réactions urticariennes et la congestion des muqueuses. Si la dilatation et l'œdème se sont déjà produits, l'administration des antihistaminiques empêche que l'action de l'histamine ne se prolonge, mais on ne note généralement pas de réduction importante des manifestations cliniques déjà installées. La libération d'histamine peut entraîner une gamme de manifestations physiopathologiques, allant d'un choc anaphylactique avec ou sans œdème de Quincke, potentiellement mortel, à des présentations relativement bénignes de rhinite, de démangeaisons, de larmoiement et d'hyperhémie conjonctivale. Le résultat clinique peut aussi se traduire par une bronchoconstriction, une hypotension, de la tachycardie et des troubles du rythme cardiaque, des éternuements, des maux de tête, de l'urticaire, etc.

Bien que les antihistaminiques puissent soulager les manifestations du choc anaphylactique et de l'œdème de Quincke, leur début d'activité antihistaminique H_1 est lent.

> Les manifestions majeures du «choc» (stade 4) doivent être traitées par l'administration d'adrénaline injectable 1 mg avec titration ultérieure en fonction de la réponse et de la perfusion intraveineuse de soluté de remplissage [224]. Les antihistaminiques ne sont utiles qu'en complément car ils évitent la survenue de symptômes ultérieurs, mais ils ne sont actifs que tardivement.

L'effet pharmacologique des antihistaminiques H_1 repose sur leur interaction avec les récepteurs H_1. De plus, d'autres récepteurs peuvent être affectés, des effets anti-inflammatoires peuvent se manifester, et la libération des médiateurs des mastocytes et des basophiles est freinée. Leur bonne tolérance et leur efficacité, y compris dans le traitement des allergies oculaires, en font le pilier de l'arsenal thérapeutique des manifestations allergiques [225].

HISTAMINE ET RÉCEPTEURS DE L'HISTAMINE

Les antihistaminiques qui s'opposent aux effets de l'histamine lors de la dégranulation mastocytaire sont un des éléments majeurs de la réponse thérapeutique à l'allergie. L'histamine est, en effet, le principal médiateur impliqué dans les réactions allergiques de type I. Elle est libérée des mastocytes et des globules blancs basophiles. L'histamine est synthétisée et stockée dans presque tous les tissus, avec des concentrations particulièrement élevées dans les poumons, la peau, l'estomac, le duodénum et la muqueuse nasale. L'histamine provoque la contraction des muscles lisses, une augmentation de la perméabilité vasculaire et une vasodilatation (fig. 16-25).

- Effets recherchés : les antihistaminiques H1 agissent en interférant avec l'action de l'histamine au niveau des récep-

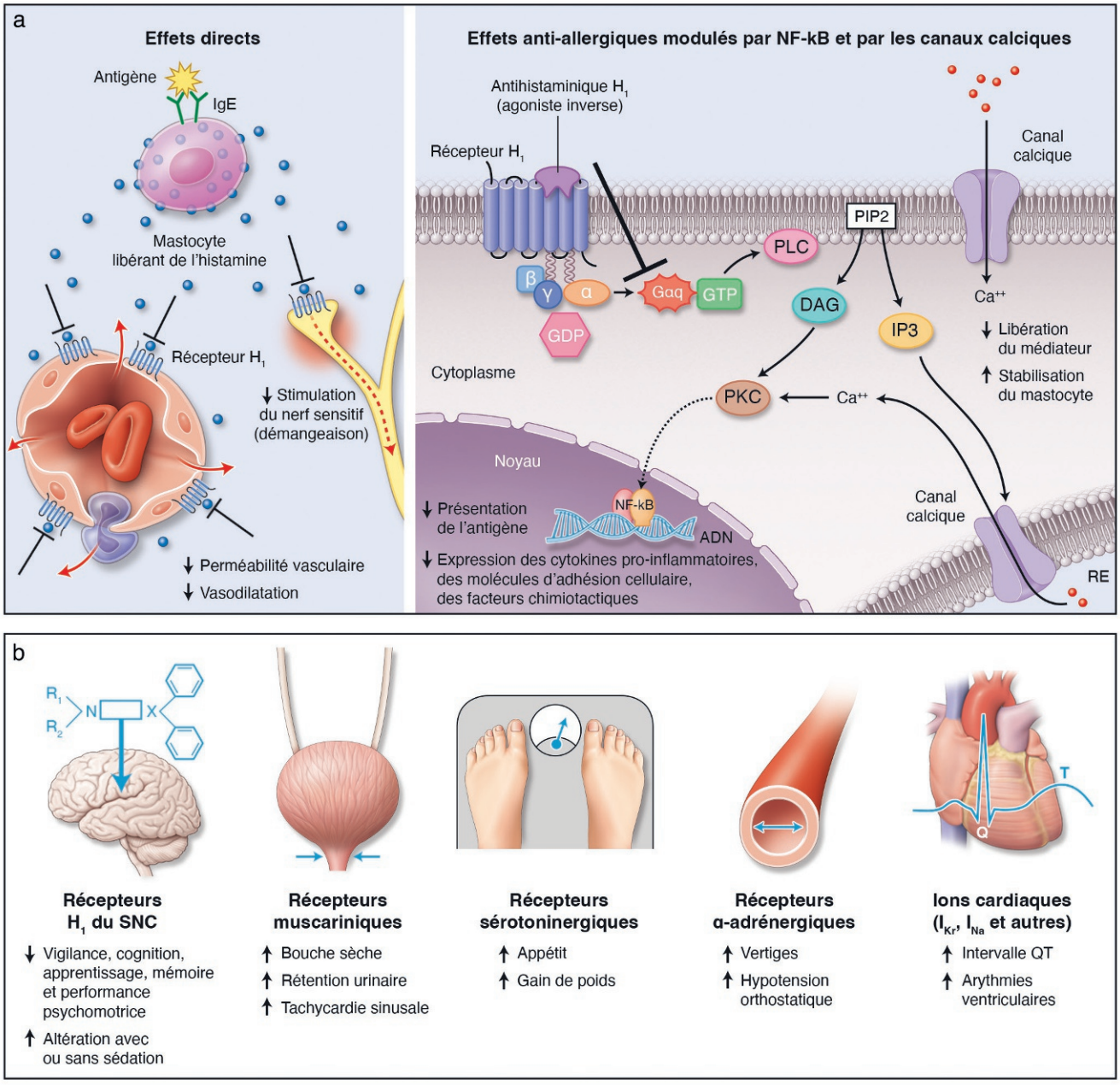


Fig. 16-25 ***Bases pharmacologiques de l'action des antihistaminiques H_1 et de leurs effets indésirables.***
a. Effets bénéfiques des antihistaminiques H_1. **b.** Effets indésirables potentiels de la première génération d'antihistaminiques H_1.
DAG : 1,2-diacylglycérol ; GTP : guanosine triphosphate ; I_{Kr} : courant potassique rectifiant entrant ; I_{Na} : courant sodique rectifiant entrant ; IP3 : inositol 1, 4, 5-triphosphate ; PIB : guanosine diphosphate ; PIP2 : phosphatidylinositol 4,5-diphosphate ; PKCβ : protéine kinase Cβ ; PLCβ : phospholipase Cβ ; RE : réticulum endoplasmique.
Source : Cyrille Martinet.

teurs H_1 : neurones sensitifs et petits vaisseaux sanguins. Ils régulent également l'inflammation allergique indirectement par le facteur nucléaire κB (NF-κB) et par les canaux calciques.

• Effets indésirables potentiels : les antihistaminiques de première génération traversent la barrière hémato-encéphalique et occupent les récepteurs H_1 du système nerveux central où la saturation des récepteurs est corrélée à une altération des fonctions centrales avec notamment une sédation. Ces médicaments peuvent également être à l'origine d'effets indésirables (récepteurs muscariniques et sérotoninergiques).

Les effets physiologiques et pathologiques de l'histamine ont été décrits en 1910-1911. Les antihistaminiques H_1 ont été introduits en clinique dans les années 1940, avec la phenbenzamine (Antergan®) en 1942 par la société Rhône-Poulenc, et la diphénhydramine (Nautamine®, Bénadryl®) en 1946. Dans les années 1970, des neurones contenant de l'histamine ont été identifiés dans le système nerveux central (SNC) et les antihistaminiques H_1 de deuxième génération, moins sédatifs, ont été introduits en clinique. Le clonage et la caractérisation des récepteurs de l'histamine humaine ont été rapportés pour le récepteur H_1 en 1993. Entre-temps, on avait découvert la pluralité des récepteurs histaminergiques, en particulier les récepteurs H_2, en 1972, et leur implication spécifique dans la sécrétion acide gastrique [226].

On dénombre, à ce jour, quatre types de récepteurs histaminergiques, ce qui est capital pour comprendre le rôle important de l'histamine dans le système de l'immunorégulation et dans les phénomènes d'inflammation allergique aiguë et chronique. Les

récepteurs H_1 et H_2 sont les récepteurs les mieux connus et leurs antagonistes pharmacologiques ont été explorés et mis sur le marché depuis plus de 80 ans pour les récepteurs H_1 et une cinquantaine d'années pour les récepteurs H_2. Ces deux récepteurs sont impliqués dans la réaction allergique, et ce d'autant qu'ils sont présents dans de nombreux tissus (fig. 16-26, tableau 16-14).

Lorsqu'ils sont stimulés, les récepteurs H_1 provoquent une vasodilatation, une augmentation de la perméabilité vasculaire, des démangeaisons et une contraction des fibres lisses musculaires du tractus gastro-intestinal et des bronches. Quant aux récepteurs H_2, ils provoquent une vasodilatation, des démangeaisons, des sécrétions muqueuses et une augmentation de la sécrétion gastrique.

Au niveau de l'œil, la libération d'histamine produit diverses manifestations allergiques : stimulation du nerf conjonctival qui se traduit par des démangeaisons, pleurs, chémosis, œdème conjonctival et œdème palpébral, dilatation de la vascularisation de la conjonctive (œil rouge). Dans les études chez l'animal, l'histamine administrée par voie topique ou injectée produit une hyperhémie et un œdème de l'uvée et de la conjonctive, une augmentation de la PIO, une légère constriction pupillaire et, dans certains cas, la dégradation de la barrière hémato-aqueuse.

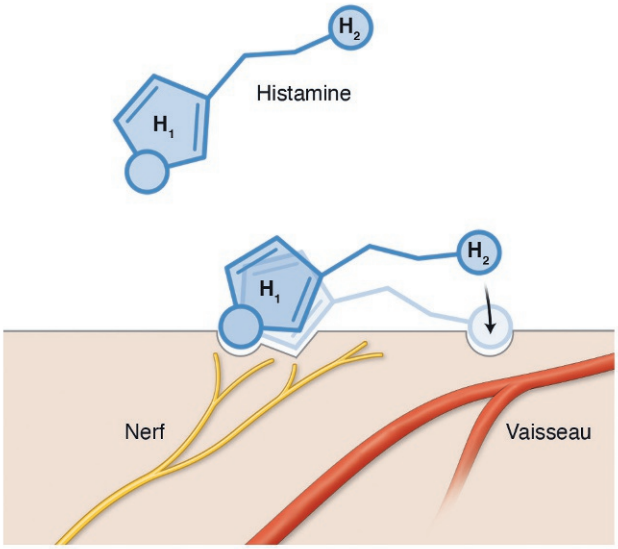


Fig. 16-26 ***Sous-types de récepteur de l'histamine au niveau des tissus neuronaux et vasculaires.***
Les récepteurs H_1 activés sont associés au tissu neuronal et entraînent principalement des démangeaisons. Les récepteurs H_2 sont associés au tissu vasculaire et leur activation se traduit principalement par des rougeurs.
Source : Cyrille Martinet ; d'après Abelson MB, Schaefer K. Conjunctivitis of allergic origin : immunologic mechanisms and current approaches to therapy. Surv Ophtalmol 1993 ; 38 : 115-32.

Tableau 16-14 – Distribution tissulaire des récepteurs de l'histamine.

H_1	H_2
Muscles lisses des bronches	Cellules pariétales gastriques
Cœur	Vaisseaux sanguins
Système nerveux central	Mastocytes
Œil (vaisseaux sanguins)	Globules blancs
Membranes des muqueuses	

PRINCIPES GÉNÉRAUX D'UTILISATION

Les antihistaminiques agissent grâce au blocage des récepteurs de l'histamine permettant d'interrompre les effets inflammatoires de l'histamine endogène et d'éviter ou de soulager les signes et symptômes de la conjonctivite associée à l'histamine. De plus, certains antihistaminiques topiques peuvent avoir des effets anti-inflammatoires généraux qui se produisent en raison de la prévention de la phase tardive de la réaction allergique. La plupart des antihistaminiques utilisés dans le traitement des allergies sont des agonistes inverses du sous-type de récepteur H_1, bien que certains agents puissent avoir une affinité pour d'autres sous-types. Les antihistaminiques systémiques peuvent être utilisés pour contrôler les symptômes de rhinite-conjonctivite, mais ces agents peuvent n'avoir qu'une efficacité partielle pour les symptômes oculaires [227]. De plus, l'utilisation d'antihistaminiques systémiques peut potentiellement entraîner des effets secondaires, notamment la sédation, l'assèchement oculaire et un risque de cardiotoxicité (troubles du rythme). Par conséquent, les antihistaminiques systémiques ne sont pas toujours recommandés.

Comme alternative aux antihistaminiques systémiques, plusieurs formulations d'antihistaminiques topiques sont disponibles ; ils offrent, grâce à une administration locale, un surcroît de concentration dans les tissus oculaires, ce qui est de nature à renforcer l'efficacité du médicament au niveau du site de l'inflammation allergique et à procurer un soulagement plus rapide de la conjonctivite. Le revers de la médaille est la possible stimulation des récepteurs muscariniques, entraînant potentiellement des effets indésirables tels qu'une paralysie des muscles ciliaires, une mydriase, une photophobie et un glaucome à angle fermé, tout en exacerbant la sécheresse oculaire ; en outre, on observe assez fréquemment une irritation cornéenne et des réactions d'hypersensibilité, avec aggravation des réactions allergiques.

FORMES ORALES

PHARMACOLOGIE

Les antihistaminiques H_1 de première génération sont parfois dénommés « antihistaminiques sédatifs » et, pour cette raison, les antihistaminiques de deuxième génération, moins sédatifs, font partie des médicaments les plus fréquemment utilisés par voie orale pour le traitement des allergies oculaires. Le tableau 16-15 répertorie les antihistaminiques oraux couramment utilisés.

La pénétration de la barrière hémato-encéphalique est liée à la lipophilie des médicaments et à leur faible poids moléculaire. Les antihistaminiques de deuxième génération sont moins liposolubles que les antihistaminiques de première génération et leur administration entraîne, majoritairement, une moindre sédation, d'autant que, dans le cerveau, les antihistaminiques de deuxième génération sont moins fortement liés aux récepteurs H_1, aux récepteurs cholinergiques et α-adrénergiques. Il en résulte que les effets indésirables décrits avec les anti-H_1 de première génération (dépression du SNC, bouche sèche, vision floue et tachycardie) sont moins susceptibles de se produire.

L'industrie pharmaceutique a, par ailleurs, privilégié des médicaments permettant une prise unique par jour, et ce en mettant à profit une pharmacocinétique d'élimination plus lente [228].

Même s'ils sont présentés comme innovants, certains médicaments ne sont que les métabolites d'autres médicaments :

- la desloratadine (Aerius®) est un métabolite de la loratadine (Clarityne®), cette dernière étant rapidement et extensivement absorbée, puis métabolisée lors d'un premier passage hépatique par les CYP3A4 et CYP2D6 en deslora-

Tableau 16-15 – Formes orales d'antihistaminiques susceptibles d'être utilisées en ophtalmologie.

Première génération			
Alimémazine	Comprimé	5 mg	Théralène®
	Sirop	0,5 mg/ml	
	Sol. buvable	1 goutte = 1 mg	
	Sol. injectable	25 mg/5 ml	
Bilastine	Comprimé	10 mg, 20 mg	Bilaska®, Inorial®
	Sol. buvable	2,5 mg/ml	
Bromphéniramine	Gélule	12 mg	Dimegan®
Cyproheptadine	Comprimé	4 mg	Periactine®
Dexchlorphéniramine	Comprimé	2 mg	Polaramine®
	Sol. injectable	5 mg/ml	
Hydroxyzine	Comprimé	25 mg	Atarax®, Hydroxyzine®
	Solution buvable	2 mg/ml	
Kétotifène	Sol. buvable	0,2 mg/ml	Zaditen®
	Comprimé	1 mg	
	Comprimé LP	2 mg	
Méquitazine	Comprimé	5 mg	Primalan®
	Sirop	0,5 mg/ml 1 mesure = 1,25 mg	
Mizolastine	Comprimé LP	10 mg	Mizollen®
Prométhazine	Comprimé	25 mg	Phénergan®
	Sirop	1 mg/ml	
Deuxième génération			
Fexofénadine	Comprimé	120 mg, 180 mg	Fexofénadine®, Telfast®
Cétirizine	Comprimé	10 mg	Humex Cetirizine®, Virlix®, Zyrtec®
	Sol. buvable	2,5 mg/ml 10 gouttes = 5 mg	Cétirizine®, Zyrtec®
Lévocétirizine	Comprimé	5 mg	Xyzall®
Ébastine	Comprimé	10 mg	Ébastine®, Kestin®
Loratadine	Comprimé	10 mg	Clarityne®, Loratadine®
	Sirop	1 mg/ml 1 mesure = 5 mg	
Desloratadine	Comprimé	5 mg	Aerius®, Dasselta®, Desloratadine®
	Sol. buvable	0,5 mg/ml 1 mesure = 2,5 et 5 mg	

tadine, métabolite pharmacologiquement actif et en grande partie responsable de l'effet clinique ;
• la fexofénadine (Telfast®) est le métabolite actif de la terfénadine (Teldane®) qui a été retirée du marché en 1997 en raison de ses effets cardiotoxiques [229], effets non retrouvés chez son métabolite ;
• la cétirizine (Zyrtec®), présentée comme un antihistaminique de deuxième génération, est, en réalité, un métabolite de l'hydroxyzine (Atarax®), brevetée en 1959, elle-même issue de la cyclizine, mise sur le marché en 1949.

Les antihistaminiques sont disponibles sous forme de sirops, de comprimés ou de capsules, et plusieurs d'entre eux sont disponibles sous forme à libération prolongée ou retardée. Certains autres peuvent être injectés.

UTILISATIONS CLINIQUES

Les antihistaminiques oraux permettent d'obtenir un soulagement des symptômes : congestion orbitaire, démangeaisons conjonctivales, larmoiement, ce qui ne serait pas possible avec le seul emploi d'une forme « locale ». Ils sont efficacement utilisés

chez les patients présentant un œdème palpébral modéré à sévère (œdème de Quincke) et un chémosis. L'administration topique offre une alternative permettant un soulagement rapide, mais leur efficacité est incomplète, ce qui justifie l'emploi d'une forme systémique. Les antihistaminiques qui ne sont que légèrement sédatifs conviennent à une utilisation diurne. Les autres doivent faire l'objet d'une information aux patients susceptibles de conduire ou d'avoir des activités professionnelles nécessitant une vigilance intacte. D'une manière générale, il convient de les éviter, d'autant qu'outre la sédation, ils présentent des effets anticholinergiques. Leur administration au coucher et l'ajustement de la posologie peuvent aider à minimiser leurs effets secondaires. La fexofénadine, la loratadine, la desloratadine et la cétirizine sont des antihistaminiques de deuxième génération, réputés moins sédatifs aux doses thérapeutiques et faiblement cholinergiques. Leur demi-vie relativement longue permet une administration le plus souvent, unique dans la journée.

La fexofénadine (fig. 16-27) a remplacé la terfénadine, premier antihistaminique non sédatif, mais retiré du marché en raison d'effets cardiovasculaires potentiellement mortels (arythmies ventriculaires à type de torsades de pointes). C'est le métabolite actif de la terfénadine, et son efficacité clinique est comparable. Elle est bien absorbée après administration orale, et le pic des concentrations sériques intervient à 2,5 heures. La fexofénadine est excrétée dans la bile et l'urine, et on peut observer une accumulation en cas d'insuffisance rénale. La fexofénadine est un bon médicament de première intention pour les patients modérément symptomatiques.

Au cours des études cliniques, il n'a pas été mis en évidence d'effets cardiotoxiques, même à des doses supérieures aux doses préconisées. Aucune différence significative de l'intervalle QT n'a été observée chez les patients présentant une rhinite allergique saisonnière et prenant de la fexofénadine jusqu'à 240 mg, 2 fois par jour pendant 2 semaines ou 240 mg 1 fois par jour pendant 1 an, par rapport à ceux qui prenaient un placebo. Lorsqu'un patient ne répond pas à un antihistaminique, un autre médicament de cette famille thérapeutique peut être essayé.

La loratadine (fig. 16-28 et 16-29) est bien absorbée après administration orale, ce qui permet d'obtenir des concentrations plasmatiques maximales en environ 90 minutes.

Un soulagement cliniquement significatif des symptômes est généralement obtenu dans les 2 à 4 heures qui suivent la première dose.

L'excrétion de la loratadine se produit presque également par l'urine et les matières fécales. Ce double mécanisme de sécrétion fournit une mesure de sécurité chez les patients atteints d'une maladie du foie ou des reins, mais il faut faire preuve de prudence dans les deux groupes. Aussi, des torsades de pointes peuvent survenir lors de l'utilisation simultanée de la loratadine et de médicaments « facilitateurs » de ce trouble du rythme comme l'amiodarone.

La cétirizine (fig. 16-30) est un métabolite actif de l'hydroxyzine (fig. 16-31), antihistaminique de première génération dérivé de la pipérazine.

La cétirizine est rapidement absorbée, atteignant un pic plasmatique en 1 heure. L'élimination se fait principalement par le rein, après une part de métabolisme hépatique. La cétirizine est le plus puissant des antihistaminiques de deuxième génération. En termes de puissance intrinsèque, on admet le « classement » suivant : cétirizine > fexofénadine > loratadine. Des ajustements posologiques peuvent être nécessaires pour les enfants et les personnes âgées ou ayant une insuffisance rénale ou hépatique (demi-vie augmentée).

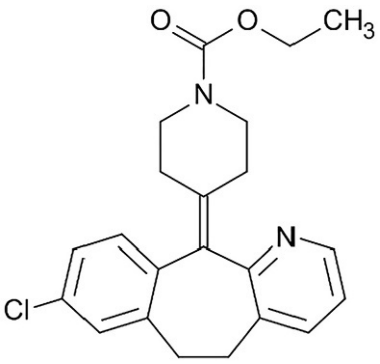


Fig. 16-28 ***Structure de la loratadine (Clarityne®).***

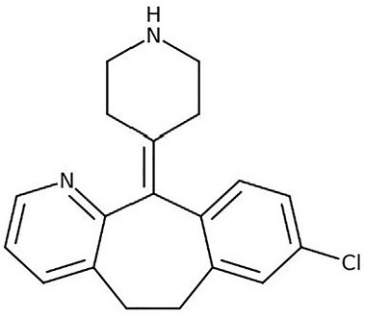


Fig. 16-29 ***Structure de la desloratadine (Aerius®), ou désacétylloratadine : métabolite de la loratadine.***

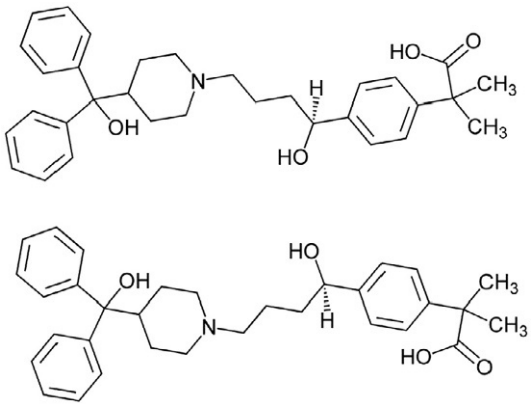


Fig. 16-27 ***Structure de la fexofénadine.***
Énantiomère S de la fexofénadine (en haut) et R-fexofénadine (en bas).

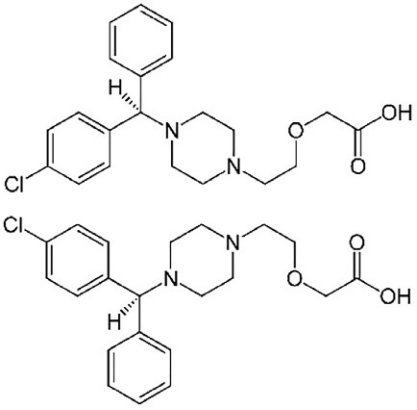


Fig. 16-30 ***Structure de la cétirizine (Zyrtec®) : énantiomères R- (haut) et S- (bas) : chaîne latérale éthoxyéthanol.***

EFFETS SECONDAIRES ET INTERACTIONS

Les effets des antihistaminiques de première génération sur les récepteurs muscariniques, α-adrénergiques et sérotoninergiques peuvent entraîner : mydriase, bouche et yeux secs, rétention urinaire, constipation, étourdissements et maux de tête.

Effets indésirables systémiques

Les effets indésirables systémiques associés à l'administration des antihistaminiques de première génération comprennent : des palpitations, le dessèchement des sécrétions laryngées et bronchiques, des troubles du transit gastro-intestinal, une rétention urinaire, de l'anorexie, des nausées, des vomissements, etc. Mais ce sont les effets «centraux» qui dominent la pharmacovigilance : quand l'effet sur la neurotransmission cérébrale de l'histamine est interrompu, divers effets peuvent survenir : sédation accrue, diminution des fonctions cognitives et des capacités psychomotrices [230]. La sédation et la diminution des réflexes sont les effets secondaires les plus fréquents des antihistaminiques oraux de première génération. C'est une des raisons pour lesquelles il faut s'abstenir de consommer de l'alcool (ou d'autres dépresseurs du SNC). En outre, les antihistaminiques H_1 de première génération additionnent leurs effets avec les médicaments anticholinergiques, les agonistes adrénergiques, les phénothiazines, etc. La prise des médicaments au moment des repas permet de minimiser plusieurs de ces effets. Un ajustement de la dose ou un changement de médicament peut également diminuer ou éliminer ces effets (fig. 16-32).

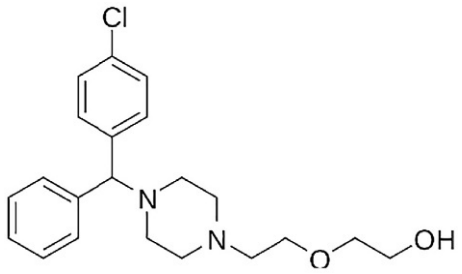


Fig. 16-31 ***Structure de l'hydroxyzine (Atarax®) : chaîne latérale éthoxyacétique.***

Effets secondaires oculaires

Les effets secondaires oculaires concernent principalement les propriétés anticholinergiques des antihistaminiques H_1 : diminution de la sécrétion des larmes ; mydriase avec possibilité de glaucome aigu à angle fermé. Une utilisation prolongée peut entraîner une diminution de l'accommodation mais, habituellement, les effets indésirables s'amenuisent avec le temps. Paradoxalement, des réactions allergiques aux antihistaminiques H_1 peuvent survenir lors d'une administration par voie orale, mais sont beaucoup plus fréquentes après administration topique. Les signes et symptômes observés sont voisins des allergies oculaires. Lorsqu'ils sont utilisés aux doses recommandées, les antihistaminiques sont des médicaments sûrs.

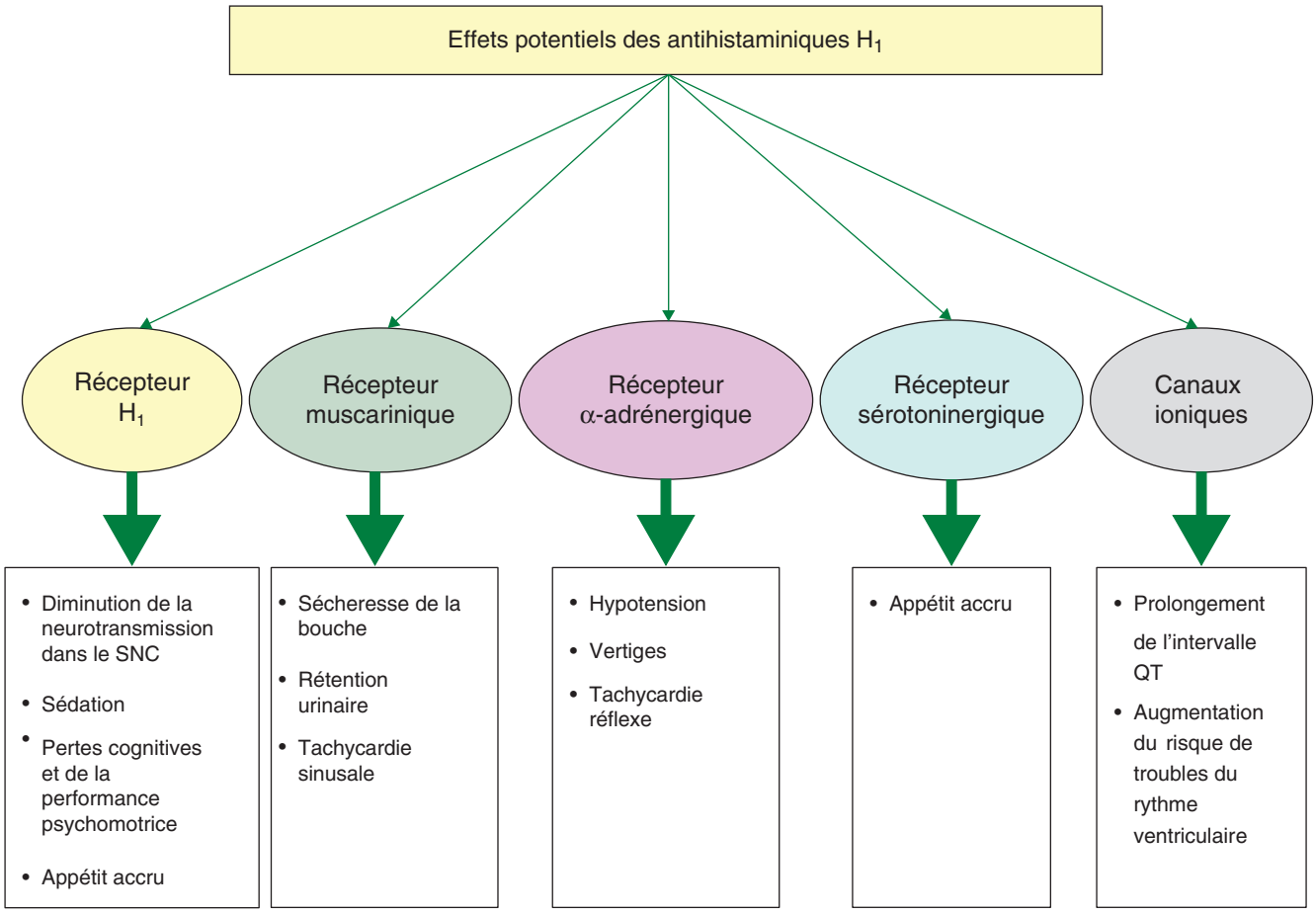


Fig. 16-32 ***Mécanismes physiopathologiques des effets indésirables des antihistaminiques en lien avec des interactions entre le système histaminergique et les autres neuromédiateurs et canaux ioniques.***
D'après Simons [231].

Bien que la sédation soit moins susceptible de se produire avec les antihistaminiques de deuxième génération, la cétirizine est 3,5 fois plus susceptible de provoquer une sédation que la fexofénadine, la loratadine et la desloratadine, touchant jusqu'à 10 % des personnes traitées.

La biodisponibilité des antihistaminiques de deuxième génération (cétirizine, fexofénadine et loratadine) peut être affectée par divers aliments et d'autres médicaments. L'absorption est également retardée lors de la prise d'antiacides et de jus de pamplemousse.

CONTRE-INDICATIONS

Les antihistaminiques H_1 sont contre-indiqués en cas de réactions d'hypersensibilité connues. Lors de la grossesse, les présentations orales sont contre-indiquées au cours des trois premiers mois (risque malformatif), au troisième trimestre (sédation du fœtus) et en cas d'allaitement. Les antihistaminiques de deuxième génération sont généralement bien tolérés. La consommation d'alcool doit être évitée pendant un traitement antihistaminique (sédation). La prescription de benzodiazépines ou d'antalgiques opioïdes doit être assortie d'une grande prudence en raison des effets sédatifs cumulés. Les antihistaminiques présentant d'importants effets anticholinergiques doivent être évités chez les patients souffrant de troubles gastro-intestinaux, de maladie ulcéreuse, d'hypertrophie prostatique et chez les patients à risque de glaucome à angle fermé.

L'utilisation des antihistaminiques en pédiatrie est encadrée par les AMM qui diversifient (peut-être exagérément) les limites d'âges auxquelles la prescription est possible (tableau 16-16).

■ FORMES OPHTALMIQUES

Les antihistaminiques actuellement disponibles pour les applications ophtalmiques topiques sont indiqués dans le tableau 16-17. L'utilisation comprend les antihistaminiques de première génération et de deuxième génération.

Tableau 16-16 – Âge limite d'utilisation des antihistaminiques (voie orale) chez les enfants (selon le RCP des spécialités correspondantes).

Antihistaminique	Âge limite d'utilisation
Bilastine	À éviter chez l'enfant de moins de 3 ans
Bromphéniramine	À éviter chez l'enfant de moins de 13 ans
Cétirizine	À éviter chez l'enfant de moins de 6 ans
Cyproheptadine	À éviter chez l'enfant de moins de 7 ans
Desloratadine	À éviter chez l'enfant de moins de 12 ans
Dexchlorphéniramine	À éviter chez l'enfant de moins de 7 ans
Fexofénadine	À éviter chez l'enfant de moins de 13 ans
Hydroxyzine	À partir de 30 mois
Loratadine	À éviter chez l'enfant de moins de 7 ans
Méquitazine	À éviter chez l'enfant de moins de 3 ans

Tableau 16-17 – Formes ophtalmiques de médicaments antihistaminiques.

Lévocabastine	0,5 mg/ml	Antihistaminique H_1	Allergiflash® 0,05 %, Levofree®
Azélastine	0,5 mg/ml	Antihistaminique H_1	Allergodil®
Kétotifène	0,25 mg/ml	Antihistaminique H_1 et inhibiteur de la dégranulation des mastocytes	Ketazed®, Monoketo®, Zagrapa®, Zalerg®, Zalergonium®
Olopatadine	1 mg/ml	Antihistaminique H_1	Opatanol®
Épinastine	0,5 mg/ml	Antihistaminique H_1	Purivist®

LÉVOCABASTINE

La lévocabastine (Allergiflash®) est un dérivé de la cyclohexylpipérazine. C'est un antihistaminique non sédatif à action prolongée et puissant avec un début d'action rapide. Les effets de la lévocabastine sont médiés par l'inhibition sélective des récepteurs H_1 de l'histamine périphérique, avec peu d'activité anticholinergique, dopaminergique et sérotoninergique. Structurellement différente des autres antihistaminiques, la lévocabastine a une puissance antihistaminique supérieure à celle des autres antagonistes de l'histamine H_1 et présente des propriétés anti-adrénergiques à fortes doses. Son action est rapide et prolongée. Après instillation oculaire, elle soulage rapidement et pendant plusieurs heures les symptômes de la conjonctivite allergique (prurit, érythème, larmoiement, œdème palpébral, chémosis).

ÉPINASTINE

L'épinastine (Purivist®) est un antagoniste direct des récepteurs à l'histamine H_1 à action locale. Son affinité pour le récepteur à l'histamine H_1 est élevée, et son affinité pour les récepteurs à l'histamine H_2 est 400 fois plus faible. L'épinastine possède également une affinité pour les récepteurs adrénergiques α_1 et α_2 et les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_2. Son affinité pour les récepteurs cholinergiques et dopaminergiques et pour divers autres sites récepteurs est faible. L'épinastine 0,05 % est un antihistaminique doté de propriétés anti-inflammatoires liées à son action sur la libération de TNF-α et TNF-β, d'IL-5, d'IL-8 et d'IL-10. Le rôle spécifique de l'affinité pour chacun des récepteurs de l'histamine H_1, H_2 et H_3 n'est pas clair. Dans un modèle animal de fuite vasculaire induite par l'histamine, l'épinastine, l'azélastine et le kétotifène ont eu une durée d'effet plus courte que l'olopatadine [232]. On l'utilise chez l'enfant à partir de 12 ans sur une durée maximale de 8 semaines.

AZÉLASTINE

L'azélastine (Allergodil®) est un antihistaminique de deuxième génération dont l'efficacité a été démontrée dans la conjonctivite allergique de l'enfant avec un taux de réponse de 74 %, significativement plus élevé que celui du groupe placebo (39 %), et comparable à celui d'un groupe lévocabastine. L'azélastine a la capacité d'inhiber la libération d'histamine par les mastocytes et d'empêcher l'activation des cellules inflammatoires, et il est aussi probable que son efficacité anti-allergique soit en partie le résultat d'une régulation négative de l'expression d'ICAM-1 au cours des phases précoce et tardive de la réponse

allergique oculaire, conduisant probablement à une réduction de l'adhésion des cellules inflammatoires aux cellules épithéliales. L'azélastine peut être utilisée chez les enfants de 3 ans et plus (4 ans aux États-Unis). Dans la conjonctivite allergique saisonnière, on l'administre 2 fois à 4 fois par jour. En cas de conjonctivite chronique, on l'administre 2 fois à 4 fois par jour pendant au maximum 6 semaines. Parmi les effets indésirables, on note un goût amer dans la bouche.

KÉTOTIFÈNE

Le kétotifène (Ketazed®, etc.) est un benzocycloheptathiophène qui présente des propriétés antihistaminiques (récepteurs H_1) et inhibitrices de la formation des leucotriènes [233]. Ces propriétés permettent au kétotifène de présenter des propriétés allergiques prononcées qui entraînent une amélioration modérée à marquée des symptômes chez la majorité des patients atteints de conjonctivite allergique [234]. Le kétotifène se distingue du cromoglicate de sodium et du nédocromil par un effet additionnel comme stabilisateur de la membrane des mastocytes [235]. Toutefois, des réactions allergiques au kétotifène, comme des picotements, des écoulements, des douleurs oculaires et une photophobie, peuvent survenir (moins de 5 % des patients). Les effets indésirables les plus fréquents dans les essais cliniques à long terme sont la sédation (selon les études, 5 % à 23 % des sujets) et la prise de poids [236]. Chez les jeunes enfants (âge moyen : 16 mois), des doses efficaces de kétotifène ont produit des effets indésirables similaires à ceux observés chez les adultes, y compris la bouche sèche (28 %) et parfois une augmentation de l'appétit [237]. Une évaluation de la surveillance post-commercialisation du kétotifène au Royaume-Uni a toutefois montré que le pourcentage d'effets indésirables signalés chez les enfants était plutôt inférieur à celui des adultes, la sédation ne survenant que chez 6 % d'entre eux au début du traitement, contre 14 % chez les adultes.

OLOPATADINE

L'olopatadine (Opatanol®) à 0,01 % possède une activité antihistaminique et des effets stabilisateurs de la membrane des mastocytes. L'olopatadine est environ 10 fois plus puissante comme inhibiteur de la sécrétion de cytokines que l'antazoline et la phéniramine, y compris à l'égard de la libération du TNF-α par les mastocytes de la conjonctive humaine [238]. L'olapatadine s'est avérée significativement plus efficace que le placebo pour soulager les démangeaisons et les rougeurs [239]. Dans une étude comparative avec le kétotifène, l'olopatadine a été légèrement plus efficace [240].

ÉMÉDASTINE

L'émédastine est un antagoniste puissant des récepteurs H_1 de l'histamine. L'affinité de l'émédastine pour les récepteurs histaminiques (H_1, H_2 et H_3) montre une sélectivité 10 000 fois supérieure pour les récepteurs H_1. In vivo, l'administration oculaire d'émédastine permet d'obtenir une inhibition « concentration-dépendante » de la perméabilité vasculaire conjonctivale après stimulation par l'histamine. L'émédastine n'a pas d'effets sur les récepteurs adrénergiques, dopaminergiques et sérotoninergiques. Ce médicament n'est pas commercialisé en France.

EFFETS SECONDAIRES

- Avec la lévocabastine, les patients ont décrit une douleur oculaire, une vision floue, et une réaction au site d'administration incluant une sensation de brûlure et des picotements ; l'irritation oculaire est rarement accompagnée d'un œdème des paupières. Quelques très rares cas de calcification cornéenne ont été signalés en association avec l'utilisation de gouttes contenant des phosphates chez certains patients atteints de cornées gravement endommagées.
- Avec l'azélastine, on note une sensation de brûlure légère et transitoire à l'instillation, une sensation de goût amer, une modification du goût et, très rarement, des sensations d'hypersensibilité.
- Avec le kétotifène, on note fréquemment une irritation ou une douleur oculaire, une kératite ponctuée, une érosion ponctuée de l'épithélium cornéen ; moins fréquemment, une vision trouble (pendant l'instillation), de la sécheresse oculaire, une irritation des paupières, une conjonctivite, une photophobie et, parfois, même une hémorragie conjonctivale.
- Avec l'olopatadine, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : maux de tête, dysgueusie, douleur oculaire, irritation oculaire, sécheresse oculaire, sensation anormale dans les yeux, sécheresse nasale et fatigue [241]. Comme avec la lévocabastine, quelques cas rares de calcification cornéenne ont été signalés en association avec l'utilisation de gouttes contenant des phosphates chez certains patients atteints de cornées gravement endommagées [242].
- Avec l'épinastine, on note, parmi les effets indésirables les plus fréquents : une sensation de brûlure, une irritation oculaire [243].

En raison de la présence de chlorure de benzalkonium dans certains de ces collyres et du terrain « sensible » de nombreux patients auxquels ces médicaments s'adressent, on doit rester vigilant à l'égard du risque d'eczéma de contact ou d'irritation.

CONTRE-INDICATIONS

Il n'y a pas d'autre contre-indication aux antihistaminiques topiques que la sensibilité à l'un des composants (tableau 16-18).

Parce que les propriétés anticholinergiques des antihistaminiques peuvent produire un certain degré de mydriase, ces médicaments pourraient potentiellement produire un glaucome à angle fermé chez les patients présentant un terrain à risque. Les antihistaminiques topiques sont donc contre-indiqués chez ces patients.

Tableau 16-18 – Âge limite d'utilisation des antihistaminiques (collyres) chez les enfants (selon le RCP des spécialités correspondantes).

Antihistaminique	Âge limite d'utilisation
Azélastine	À éviter chez l'enfant de moins de 4 ans
Épinastine	Les données de sécurité n'ont été établies que chez les enfants de plus de 12 ans
Lévocabastine	Aucune limite d'utilisation chez l'enfant
Kétotifène	Les données de sécurité n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 3 ans
Olopatadine	Les données de sécurité n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 3 ans Peut être utilisée chez les enfants de 3 ans et plus

Antidégranulants et stabilisants de la membrane des mastocytes

Les réponses immunitaires de type I sont inhibées par les antidégranulants et stabilisants de la membrane des mastocytes. Ceux-ci jouent un rôle important, à la fois historiquement et actuellement, dans le traitement de diverses maladies oculaires allergiques. Ce groupe comprend le cromoglicate de sodium, le nédocromil et l'acide spaglumique ou acide N-acétyl aspartyl glutamique (tableau 16-19). Aux États-Unis, on dispose également de lodoxamide et pémirolast.

PHARMACOLOGIE

Ces médicaments inhibent la dégranulation des mastocytes et évitent donc la libération de médiateurs de l'allergie, en empêchant l'influx de calcium à travers les membranes mastocytaires. Les preuves indiquent, cependant, que les stabilisants de la membrane mastocytaire peuvent également agir via d'autres mécanismes à travers l'inhibition de l'activation d'autres types de cellules : neutrophiles, monocytes et éosinophiles.

CROMOGLICATE DE SODIUM

Le cromoglicate de sodium inhibe la dégranulation des mastocytes, mais on ne dispose d'aucune preuve de son activité antihistaminique ou anti-inflammatoire. Son absorption systémique est faible.

NÉDOCROMIL

Le nédocromil (comme le pémirolast, non commercialisé en France) a été développé à la suite de recherches de médicaments pour le traitement de l'asthme. Son activité a été étudiée in vitro pour diverses cellules inflammatoires : mastocytes, éosinophiles et leucocytes polynucléaires. Il semble être plus puissant que le cromoglicate de sodium comme inhibiteur de la libération de médiateurs mastocytaires. Des études pharmacocinétiques indiquent que la pénétration intracellulaire du nédocromil est lente et sa clairance oculaire est relativement rapide. Le nédocromil diffère des autres stabilisateurs de mastocytes en ce qu'il est efficace dans les 15 à 30 minutes.

LODOXAMIDE

Le lodoxamide, dont le mécanisme d'action est semblable à celui du cromoglicate de sodium, est 2500 fois plus puissant dans sa capacité d'inhiber la libération de médiateurs. En plus de son effet de stabilisation des mastocytes, l'amélioration clinique observée avec le médicament est également associée à l'inhibition migration des éosinophiles et diminution de la concentration des leucotriènes (LTB4 et LTC4) après exposition aux allergènes.

Les stabilisateurs de mastocytes réduisent l'hyperhémie, les démangeaisons et les irritations, bien que leur efficacité dans les conjonctivites allergiques saisonnières varie selon les différents médicaments. Ils sont plus efficaces lorsqu'ils sont administrés avant le déclenchement de la réaction allergique et doivent donc plutôt être utilisés à titre préventif, bien que certaines améliorations des signes et symptômes puissent être observés si le traitement curatif est appliqué précocement.

En pratique, leur AMM décrit comme indication : traitement symptomatique des affections ophtalmiques d'origine allergique ; cela peut apparaître comme imparfaitement adapté aux propriétés thérapeutiques réelles de cette famille thérapeutique. Dans l'idéal, les stabilisateurs de mastocytes nécessitent une longue période de charge, au cours de laquelle ils doivent être appliqués régulièrement pendant plusieurs semaines pour un bénéfice optimal [244], mais ce dispositif n'est pas facile à appliquer et l'observance des patients est médiocre.

UTILISATIONS CLINIQUES

Les stabilisateurs de mastocytes peuvent être utilisés dans le traitement de tous les types de maladies oculaires allergiques, y compris la conjonctivite allergique, la conjonctivite perannuelle et la kératoconjonctivite vernale. L'efficacité du traitement peut varier légèrement de l'un à l'autre des différents stabilisateurs de mastocytes. Lorsqu'une réponse rapide est nécessaire, l'association avec des antihistaminiques peut s'avérer utile. Lorsque la présentation clinique est sévère, un traitement d'appoint associant les stéroïdes doit être envisagé. La posologie typique des stabilisateurs de mastocytes est une administration 4 fois par jour, avec une dose d'entretien de 2 fois par jour. Le nédocromil est l'exception, sa posologie étant de 2 fois par jour [245].

CROMOGLICATE DE SODIUM

Le cromoglicate de sodium s'est révélé efficace dans le traitement des signes et symptômes de la conjonctivite allergique, la conjonctivite perannuelle et la kératoconjonctivite vernale [246]. Les patients peuvent obtenir un soulagement dans les 7 jours après le début du traitement [247]. En cas de conjonctivite perannuelle, on observe une réduction de la taille des papilles de la conjonctive tarsienne supérieure à la 3e semaine de traitement.

NÉDOCROMIL

Le nédocromil sodique est efficace pour traiter la conjonctivite allergique et la conjonctivite perannuelle [248]. Dans la conjonc-

Tableau 16-19 – Formes ophtalmiques de médicaments antidégranulants commercialisés en France.

Cromoglicate de sodium	2 g/100 ml	Antidégranulant et stabilisant de la membrane mastocytaire	Allergocomod®, Cromoptic®, Cromabak®, Cromofree®, Cromoglycate®, Multicrom®, Ophtacalm®, Opticron®
Nédocromil	2 g/100 ml	Anti-allergique et anti-inflammatoire Prévention de la libération de médiateurs de l'inflammation	Tilavist®
Acide N-acétyl aspartyl glutamique (acide spaglumique)	19,6 mg/0,4 ml	Inhibiteur de la dégranulation des mastocytes	Naabak®, Naaxia®

tivite allergique, on observe une amélioration significative des démangeaisons et de l'hyperhémie conjonctivale par rapport au placebo. Dans le traitement de la conjonctivite perannuelle induite par les lentilles de contact, le médicament réduit les démangeaisons et l'écoulement muqueux. Le nédocromil diffère des autres stabilisateurs de mastocytes par une simplification du rythme des administrations : une dose 2 fois par jour.

ACIDE N-ACÉTYL ASPARTYL GLUTAMIQUE SODIQUE

L'acide N-acétyl aspartyl glutamique sodique (sel de sodium de l'acide spaglumique) inhibe la dégranulation des mastocytes de la muqueuse conjonctivale, bloque l'activation du complément, et inhibe la synthèse des leucotriènes (SRS-A) par les cellules sensibilisées. Cette molécule est d'autant plus utile que les mastocytes, les protéines du complément et les leucotriènes jouent un rôle important dans le déclenchement et le déroulement des réactions allergiques et, donc, la production des symptômes et signes inflammatoires oculaires.

Deux médicaments disponibles aux États-Unis ne sont pas, à ce jour, accessibles en France :

- le pémirolast est utilisé pour traiter les démangeaisons de la conjonctivite allergique. Un soulagement symptomatique peut survenir après quelques jours de traitement, mais généralement des semaines peuvent être nécessaires ;
- le lodoxamide a montré une efficacité dans le traitement ou la prévention de plusieurs types de conjonctivites allergiques, notamment la kératoconjonctivite vernale. Les complications cornéennes de l'allergie sont minimisées par le lodoxamide 0,1 % à raison de 4 administrations quotidiennes pendant 90 jours ; les démangeaisons diminuent de manière significative. L'efficacité du lodoxamide à 0,1 % semble supérieure à celle du cromoglicate de sodium 4 %.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les stabilisateurs de mastocytes sont des médicaments relativement sûrs. Leurs effets indésirables sont rares, mais peuvent inclure des picotements ou sensations de brûlure, avec des présentations moins courantes qui incluent une hyperhémie, des démangeaisons et un larmoiement. Il existe un faible potentiel d'effets indésirables systémiques, en raison de la faible absorption et des concentrations plasmatiques minimes des médicaments. Toutefois, des maux de tête sont régulièrement décrits, en particulier pour le nédocromil et le pémirolast.

COMBINAISONS DE MÉDICAMENTS

Les stabilisateurs de mastocytes empêchent le mastocyte de dégranuler et donc la libération ultérieure des médiateurs. Cependant, une fois que les mastocytes ont déjà dégranulé, les stabilisateurs de mastocytes sont inefficaces contre la libération des médiateurs. Des associations d'antidégranulants mastocytaires et d'antihistaminiques fournissent à la fois un traitement à long terme et un soulagement plus rapide des symptômes.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) bloquent la cyclo-oxygénase, enzyme à l'origine de la production des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique. En raison de ce mécanisme d'action, les AINS réduisent la sécrétion de mucus, l'infiltration cellulaire, l'érythème et le chémosis, ce qui entraîne un soulagement des démangeaisons oculaires, bien qu'une certaine amélioration de l'hyperhémie conjonctivale, de l'inflammation et de l'œdème puisse également être observée. Un AINS oculaire, le kétorolac trométamol (Acular® 0,5 %), actuellement commercialisé en France pour les suites inflammatoires de la chirurgie de la cataracte, a une indication aux États-Unis pour la prise en charge de l'inflammation d'origine allergique [249] (voir chapitre 16.4).

Corticoïdes

Les agents thérapeutiques les plus efficaces dans le traitement de la conjonctivite allergique saisonnière sont les corticoïdes, car ils prennent en compte l'ensemble des facettes de l'allergie [250].

À la suite de leur liaison aux récepteurs des glucocorticoïdes (GR), les corticoïdes modulent la synthèse des protéines par la régulation de leur transcription et en modifient l'activité (fig. 16-33 à 16-35 et voir fig. 16-11). Les corticoïdes réduisent ainsi l'inflammation allergique en modifiant la circulation, la migration et le fonctionnement des cellules pro-inflammatoires. Dans la mesure où les corticoïdes topiques soulagent efficacement un large éventail de signes et de symptômes d'inflammation oculaire, ils sont considérés comme une option de traitement aigu efficace pour la conjonctivite allergique saisonnière. Les corticoïdes topiques ophtalmiques peuvent être prescrits à des doses plus faibles pour produire des concentrations locales de médicament égales ou supérieures avec des effets indésirables systémiques négligeables par rapport aux corticoïdes

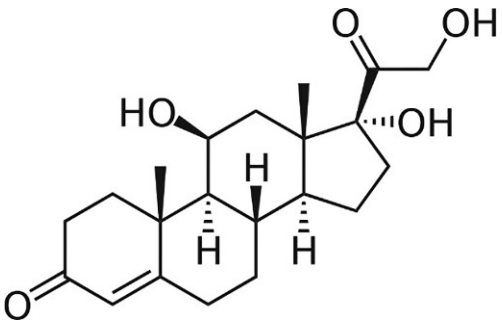


Fig. 16-33 *Structure de l'hydrocortisone.*

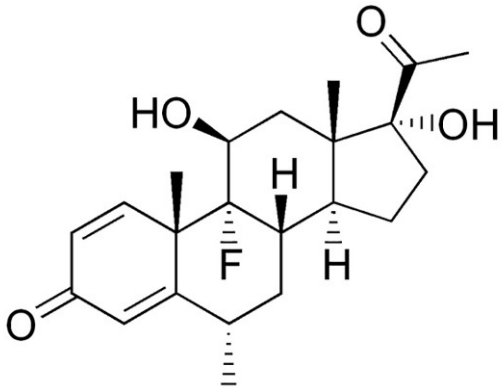


Fig. 16-34 *Structure de la fluorométholone.*

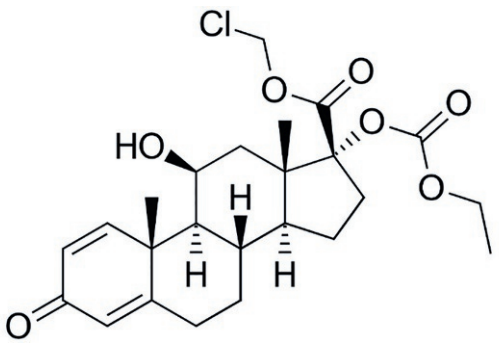


Fig. 16-35 ***Structure du lotéprednol.***

systémiques, bien qu'il existe un potentiel d'effets indésirables oculaires (augmentation de la PIO, induction ou exacerbation d'un glaucome, formation de cataracte, retard de cicatrisation et augmentation de la susceptibilité aux infections ou aux surinfections), ce qui explique la crainte de nombreux prescripteurs (voir chapitre 16.2). En raison de ces effets indésirables associés aux corticoïdes, la recherche pharmaceutique a tenté de développer de nouveaux corticoïdes utilisant la conception de médicament rétrométabolique, qui a permis l'administration de corticoïdes tout en limitant leurs effets indésirables (tableau 16-20).

Alors que de nombreux médicaments ont été produits et sont en cours d'évaluation, un de ces corticoïdes, le gel ophtalmique d'étabonate de lotéprednol 0,5 % a été approuvé pour le traitement de la conjonctivite allergique saisonnière aux États-Unis (Lotemax®), mais pas en France. C'est un dérivé d'un métabolite actif de la prednisolone, l'acide cortiénique [49]. L'étabonate de lotéprednol est actif à l'égard des processus inflammatoires avant de subir une dégradation enzymatique par des estérases des tissus oculaires, ce qui entraîne une réduction des effets indésirables tels que l'élévation de la PIO, ou la formation de cataracte.

MONTÉLUKAST

Le montélukast (Singulair®) est un antagoniste des récepteurs des leucotriènes. Les leucotriènes sont des médiateurs inflammatoires synthétisés à partir de l'acide arachidonique.

Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes tels que le montélukast inhibent les actions pro-inflammatoires des cystéinyl-leucotriènes (LTC4, LTD4, LTE4), éicosanoïdes, exerçant un puissant effet inflammatoire, libérés par différents types de cellules, notamment les mastocytes et les éosinophiles. Ces médiateurs («pro-asthmatiques») se lient aux récepteurs des cystéinyl-leucotriènes (CysLT). Les récepteurs cystéinés de type I (CysLT1) sont présents dans les voies aériennes respiratoires de l'homme, dans d'autres cellules pro-inflammatoires (éosinophiles et certaines cellules souches myéloïdes), mais aussi dans la cornée. Par analogie, on a estimé que les leucotriènes cystéinés pouvaient être considérés comme une cible d'action dans la pharmacologie des conjonctivites allergiques inflammatoires sévères. L'activation des récepteurs des cystéinyl-leucotriènes entraîne l'activation et le recrutement de cellules inflammatoires ainsi qu'une augmentation de la perméabilité vasculaire. En plus d'antagoniser les récepteurs des leucotriènes, il existe des preuves que le montélukast possède également d'autres propriétés anti-inflammatoires, notamment l'inhibition des enzymes 5-lipoxygénase, histone acétyltransférase et adénosine 3′,5′-monophosphate cyclique (AMPc) phosphodiestérase.

Tableau 16-20 – Traitements corticoïdes actuels pour la conjonctivite allergique saisonnière.

Dexaméthasone	Dexafree® Maxidex®	Traitement des états inflammatoires non infectieux du segment antérieur de l'œil Conjonctivites allergiques
Fluorométholone	Flucon®	Affections allergiques conjonctivo-palpébrales
Hydrocortisone	Softacort®	Traitement des pathologies conjonctivales modérées et non infectieuses d'origine allergique ou inflammatoire
Lotéprednol étabonate		Non commercialisé en France

Montélukast, actif par voie orale, se lie sélectivement au récepteur CysLT1 avec une grande affinité ; il est indiqué pour le traitement de l'asthme et de la rhinite allergique saisonnière, mais n'a pas d'indication reconnue en ophtalmologie.

Immunosuppresseurs

La kératoconjonctivite vernale (KCV) est habituellement considérée comme une maladie d'origine allergique, bien que le rôle des allergènes en tant que facteurs de causalité ne soit pas clair. De nombreuses démonstrations expérimentales renforcent cependant l'idée selon laquelle de nombreux chaînons de la cascade de l'immunité jouent un rôle dans le déclenchement de la maladie : IgE, cytokines, chimiokines et cellules inflammatoires (lymphocytes T et B, mastocytes, basophiles, neutrophiles et éosinophiles). Si les cas bénins de KCV ont tendance à régresser sous l'effet de traitements non spécifiques, en revanche, les cas sévères sont généralement réfractaires et l'abstention thérapeutique pourrait se traduire par une dégradation du pronostic fonctionnel. Les corticoïdes topiques, souvent nécessaires pour contrôler les symptômes et les signes de KCV sévère, peuvent entraîner de graves complications oculaires. Les immunosuppresseurs désormais proposés dans cette indication comprennent des préparations oculaires topiques de ciclosporine et de tacrolimus [252].

CICLOSPORINE

La ciclosporine est présentée sous forme de préparations hospitalières allant de 0,1 % à 2 %. Il n'existe une spécialité pharmaceutique dotée d'une AMM en Europe : Verkazia® 1 mg/ml, collyre en émulsion. La ciclosporine (voir fig. 16-18), après administration oculaire, est passivement absorbée par les lymphocytes T.

En se liant à la cyclophiline A, elle inactive la calcineurine et empêche la translocation du NF-AT dans le noyau, ce qui bloque la libération de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-2 et, ainsi, l'activation des lymphocytes T.

Le blocage du NF-AT perturbe également le processus allergique. La ciclosporine inhibe la libération de l'histamine par les mastocytes et les basophiles en réduisant la production d'IL-5, et pourrait réduire le recrutement des éosinophiles ainsi que ses effets sur la conjonctive et la cornée. Il est également connu que la ciclosporine régule positivement la libération des cytokines anti-inflammatoires.

TACROLIMUS

Le tacrolimus (Talymus® 1 mg/ml, collyre – suspension) est à prescrire en autorisation d'accès compassionnel. Le tacrolimus est un immunosuppresseur très puissant dont l'activité a été démontrée in vitro et in vivo.

Les effets du tacrolimus (voir fig. 16-19) semblent être induits par la liaison à une protéine cytosolique (FKBP12) responsable de l'accumulation intracellulaire du produit. De manière spécifique et compétitive, le complexe FKBP12-tacrolimus se lie à, et inhibe la calcineurine, conduisant à une inhibition calcium-dépendante du signal de transduction des lymphocytes T, en empêchant ainsi la transcription d'une partie des gènes des lymphokines.

Le tacrolimus inhibe notamment la formation des lymphocytes cytotoxiques qui sont principalement responsables du rejet du greffon. Le tacrolimus supprime l'activation des lymphocytes T et la prolifération T-dépendante des lymphocytes B, ainsi que la production de lymphokines (telles que les IL-2 et -3 et l'interféron γ) et l'expression du récepteur de l'IL-2.

L'emploi de la suspension ophtalmique de tacrolimus à 0,1 % permet de traiter les patients atteints de KVC sur une période de 24 mois : les scores cliniques enregistrés au 24e mois (taux de rémission de 92 %) sont significativement améliorés par rapport à ceux enregistrés au 6e mois (taux de rémission de 75 à 85 %). Les patients les plus âgés peuvent être plus facilement sevrés de leur traitement par corticoïdes. Néanmoins, l'efficacité et l'innocuité du traitement par tacrolimus des patients atteints de KCV et de KCA nécessitant un traitement prolongé ne sont pas encore entièrement comprises [253]. Il est proposé d'administrer de faibles doses de collyres pour prévenir les récidives, mais lors des poussées inflammatoires, il est recommandé d'administrer un corticoïde, parfois même par injection sous-conjonctivale.

Les effets indésirables de ces collyres sont essentiellement la douleur au moment de l'administration, qui s'estompe avec la durée du traitement (voir chapitre 16.5).

Anticorps monoclonaux

LIRENTELIMAB

Les patients atteints de KCA chronique sévère, de KVC et de conjonctivite allergique perannuelle, et chez lesquels l'utilisation de corticoïdes topiques ou systémiques a été soldée par un échec pourraient bénéficier de perfusions plurimensuelles de lirentelimab [254]. Il s'agit d'un anticorps monoclonal dirigé qui cible la lectine 8 de type Ig liant l'acide sialique (Siglec-8) et qui a été étudié dans de multiples domaines pathologiques. Il a maintenant montré une activité clinique dans la gastrite à éosinophiles et/ou la duodénite à éosinophiles, la mastocytose systémique et de multiples formes d'urticaire chronique. Le Siglec-8 est un récepteur inhibiteur présent sur les éosinophiles et les mastocytes, avec une expression de faible niveau sur les basophiles. Les changements par rapport à l'inclusion pour l'éosinophilie, les changements dans les symptômes signalés par les patients (mesurés par le questionnaire quotidien sur les symptômes de la conjonctivite allergique, y compris les comorbidités atopiques), les changements dans les signes et symptômes oculaires signalés par les investigateurs (scores de symptômes oculaires), les changements dans la qualité de vie et la diminution des concentrations de cytokines lacrymales et de chimiokine ont été les principaux marqueurs pour l'intérêt de cet anticorps, pas encore commercialisé.

OMALIZUMAB

L'omalizumab (Xolair®) est un anticorps anti-IgE chimérique monoclonal qui se lie au domaine Cε3 des IgE circulantes, ce qui entraîne des complexes immunitaires inactifs qui sont éliminés du plasma. Il peut réduire les IgE libres circulantes jusqu'à 99 %, supprimant ainsi l'activation des mastocytes et régulant à la baisse l'expression des récepteurs IgE FcεRI à la surface des basophiles et des mastocytes. Par conséquent, les réactions médiées par les IgE sont moins susceptibles de se produire. L'omalizumab pourrait être un traitement efficace pour les formes réfractaires de KVC. Il permet une réduction des symptômes et de l'inflammation cornéoconjonctivale. Son efficacité est cependant variable d'un patient à l'autre. Cette variabilité pourrait refléter la responsabilité incomplète des mécanismes médiés par les IgE dans la KCV, comme proposé dans la classification des maladies oculaires allergiques [255]. Bien que l'omalizumab ait été évalué favorablement dans diverses manifestations allergiques (asthme, urticaire) en ophtalmologie, les résultats sont incomplets et, pour tout dire, décevants.

Immunothérapie allergénique

L'immunothérapie allergénique (ITA) consiste en l'administration répétée d'allergènes à un individu allergique dans le but de modifier la réponse immunitaire à l'allergène, permettant ainsi une diminution durable des symptômes, un moindre recours aux médicaments symptomatiques et une amélioration de la qualité de vie en cas d'exposition à l'allergène dans la vie courante. L'ITA consiste en l'administration répétée de doses progressivement croissantes d'un extrait allergénique à un patient allergique, par voie sublinguale ou sous-cutanée, afin de réduire les symptômes résultant de son exposition à l'allergène causal. L'objectif de l'ITA est de réduire la sensibilité individuelle d'un patient à un allergène en modulant progressivement la réponse immunitaire de ce patient vis-à-vis de cet allergène, afin de modifier le cours naturel de la maladie allergique [256].

Les allergènes préparés pour un seul individu (APSI) sont des produits utilisés dans le cadre de l'ITA, et complètent les alternatives thérapeutiques que représentent les antigènes commercialisés tant pour la désensibilisation à l'allergie aux graminées qu'aux acariens.

Les autorités de santé reconnaissent, depuis 2016, la pratique de la désensibilisation au moyen d'allergènes individualisés (préparés pour un seul individu, APSI) au regard « de leur place dans la stratégie thérapeutique, des alternatives disponibles (par exemple Grazax® et Oralair®), de leur efficacité et des effets indésirables éventuels, de la gravité des allergies concernées et de l'intérêt pour la santé publique ».

Grazax® est un extrait allergénique de pollen de graminée de Fléole des prés (Phleum pratense), utilisé chez l'adulte et l'enfant (à partir de 5 ans) pour le traitement de la rhinite et de la conjonctivite allergique provoquée par les pollens de graminées. Cet allergène est présenté en comprimés à unités de qualité standardisée (SQ-T). La première prise de lyophilisat oral doit être réalisée sous surveillance médicale pendant environ 20 à 30 minutes afin d'évaluer et de traiter les éventuels effets indésirables d'apparition immédiate. Des cas de réactions anaphylactiques graves ont été rapportés, soulignant l'importance de débuter le traitement sous surveillance médicale. Dans certains cas, la réaction anaphylactique grave s'est produite lors des

prises ultérieures. Parmi les autres effets indésirables, on note : irritation oculaire, douleur auriculaire, érythème pharyngé et vésicules de la muqueuse buccale. Un effet statistiquement significatif a été démontré sur les symptômes de rhinoconjonctivite : de l'ordre de 20 à 30 % d'amélioration.

Oralair® est un allergène administrable par voie sublinguale pour lutter contre les allergies aux graminées (Dactyle aggloméré, Fléole des prés, Flouve odorante, Ivraie vivace, Pâturin des prés), chez les adultes et les enfants de plus de 5 ans. Pour obtenir l'effet recherché dans le traitement de la rhinite et de la conjonctivite allergiques aux pollens de graminées, au cours de la saison des pollens de graminées, il est recommandé de débuter le traitement au moins 4 mois avant la date prévue du début de la saison des pollens de graminées et de le poursuivre toute la saison.

Il existe une autre spécialité, Acarizax®, destinée à lutter contre l'allergie aux acariens, mais son AMM ne reconnaît que les indications ORL (rhinite) et pneumologiques (asthme).

Conclusion

Une grande part des allergies oculaires est représentée par la conjonctivite allergique saisonnière qui touche une part significative de la population. L'inconfort causé par les signes et les symptômes affecte la qualité de vie des patients. Les traitements non pharmacologiques visent à minimiser l'exposition à l'antigène sur la surface oculaire, tandis que les traitements pharmacologiques tels que les antihistaminiques, les antidégranulants des mastocytes ou les anti-inflammatoires ciblent les médiateurs préformés (phase précoce) ou les médiateurs nouvellement formés (phase tardive) de la réponse allergique. Les corticoïdes affectent de multiples facettes de la réponse allergique et sont donc considérés comme les agents pharmacologiques les plus efficaces dans le traitement de la conjonctivite allergique saisonnière. En revanche, dans la kératoconjonctivite vernale ou la kératoconjonctivite atopique, le recours aux agents immunosuppresseurs ne peut pas être exclu. Cependant, en raison d'effets secondaires importants, la plupart des lignes directrices recommandent de limiter l'utilisation des corticoïdes et des immunosuppresseurs aux conjonctivites les plus sévères, non contrôlées par les autres traitements. L'augmentation du risque pollinique en raison du changement climatique en cours et prévisible au cours des prochaines années pourrait entraîner une augmentation concomitante des allergies oculaires. C'est pourquoi les allergies oculaires peuvent se chroniciser et persister chez un grand nombre de patients, nécessitant des traitements sur des périodes prolongées. L'éviction du malade par rapport au risque allergénique est souvent la meilleure approche pour limiter le recours aux traitements pharmacologiques.

Bibliographie

Les références peuvent être consultées en ligne à l'adresse suivante : http://www.em-consulte.com/e-complement/477020.

Bibliographie

16.2. Glucocorticoïdes

[1] Benediktsson R, Edwards CR. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenases : tissue-specific dictators of glucocorticoid action. Essays Biochem 1996;31:23–36.
[2] Baker ME, Katsu Y. 30 years of the mineralocorticoid receptor : evolution of the mineralocorticoid receptor : sequence, structure and function. J Endocrinol 2017;234(1):T1–16.
[3] Fuller PJ, Yang J, Young MJ. 30 years of the mineralocorticoid receptor : coregulators as mediators of mineralocorticoid receptor signalling diversity. J Endocrinol 2017;234(1):T23–34.
[4] Jaisser F, Farman N. Emerging roles of the mineralocorticoid receptor in pathology : toward new paradigms in clinical pharmacology. Pharmacol Rev 2016;68(1):49–75.
[5] Vandewalle J, Luypaert A, De Bosscher K, Libert C. Therapeutic mechanisms of glucocorticoids. Trends Endocrinol Metab TEM 2018;29(1):42–54.
[6] Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. Nat Rev Immunol 2017;17(4):233–47.
[7] Mckenzie AW, Atkinson RM. Topical activities of betamethasone esters in man. Arch Dermatol 1964;89:741–6.
[8] Place VA, Velazquez JG, Burdick KH. Precise evaluation of topically applied corticosteroid potency. Modification of the Stoughton-McKenzie assay. Arch Dermatol 1970;101(5):531–7.
[9] Dahmana N, Mugnier T, Gabriel D, et al. Topical administration of spironolactone-loaded nanomicelles prevents glucocorticoid-induced delayed corneal wound healing in rabbits. Mol Pharm 2018;15(3):1192–202.
[10] Kendall EC. The adrenal cortex and rheumatoid arthritis. Lancet Lond Engl 1951;2(6683):586–7.
[11] Kendall EC. Hormone of the adrenal cortex. Bull N Y Acad Med 1953;29(2):91–100.
[12] Hench PS, Kendall EC. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone ; compound E) and of pituitary adrenocorticotropic hormone on rheumatoid arthritis. Proc Staff Meet Mayo Clin 1949;24(8):181–97.
[13] Colton FB, Nes WR, Van Dorp DA, et al. Steroids derived from bile acids. XIII. Introduction of the 17-hydroxyl group in the partial synthesis of cortisone. J Biol Chem 1952;194(1):235–45.
[14] Kendall EC, Ingle DJ. The significance of the adrenals for adaptation to mineral metabolism. Science 1937;86(2218):18–9.
[15] Sulek K. Nobel prize for Edward Calvin Kendall, Thaddeus Reichstein and Philip Showalter Hench in 1950 for their discoveries related to adrenal cortex hormones, their structure and biological activity. Wiadomosci Lek Wars Pol 1960 1968;21(20):1885–7.
[16] Gordon DM, McLean JM, Koteen H, et al. The use of ACTH and cortisone in ophthalmology. Am J Ophthalmol 1951;34(12):1675–86.
[17] Hogan MJ, Engelman EP, Thygeson P, Krupp M. Effect of ACTH and cortisone on ocular disease. Am J Ophthalmol 1951;34(5 2):73–86.
[18] Thygeson P, Hogan MJ, Kimura SJ. Cortisone and hydrocortisone in ocular infections. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1953;57(1):64–85.
[19] Aliotta N. ACTH and cortisone, dangerous weapons. Clin Nuova Rassegna Prog Medico Internazionale 1952;14(1-2):1–4.
[20] Hogan MJ, Thygeson P, Kimura S. Uses and abuses of adrenal steroids and corticotropin. Trans Am Ophthalmol Soc 1954;1955(52):145–71.
[21] Govindan MV, Devic M, Green S, et al. Cloning of the human glucocorticoid receptor cDNA. Nucleic Acids Res 1985;13(23):8293–304.
[22] Joëls M, de Kloet ER. 30 years of the mineralocorticoid receptor : the brain mineralocorticoid receptor : a saga in three episodes. J Endocrinol 2017;234(1):T49–66.
[23] Parente L, Solito E. Annexin 1 : more than an anti-phospholipase protein. Inflamm Res 2004 ; 53(4) : 125-32.
[24] McArthur S, Loiola RA, Maggioli E, et al. The restorative role of annexin A1 at the blood-brain barrier. Fluids Barriers CNS 2016;13(1):17.
[25] Hoppstädter J, Ammit AJ. Role of dual-specificity phosphatase 1 in glucocorticoid-driven anti-inflammatory responses. Front Immunol 2019;10:1446.
[26] Bereshchenko O, Migliorati G, Bruscoli S, Riccardi C. Glucocorticoid-induced leucine zipper : a novel anti-inflammatory molecule. Front Pharmacol 2019;10:308.
[27] Buttgereit F, da Silva JA PA. P, Boers M, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens : current questions and tentative answers in rheumatology. Ann Rheum Dis 2002 ; 61(8) : 718-22.
[28] Dong L, Vaux DL. Glucocorticoids can induce BIM to trigger apoptosis in the absence of BAX and BAK1. Cell Death Dis 2020;11(6):442.
[29] Ploner C, Rainer J, Niederegger H, et al. The BCL2 rheostat in glucocorticoid-induced apoptosis of acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 2008;22(2):370–7.
[30] Proto JD, Doran AC, Subramanian M, et al. Hypercholesterolemia induces T cell expansion in humanized immune mice. J Clin Invest 2018;128(6):2370–5.
[31] van de Garde MDB, Martinez FO, Melgert BN, et al. Chronic exposure to glucocorticoids shapes gene expression and modulates innate and adaptive activation pathways in macrophages with distinct changes in leukocyte attraction. J Immunol Baltim Md 1950 2014;192(3):1196–208.
[32] Galuppo P, Vettorazzi S, Hövelmann J, et al. The glucocorticoid receptor in monocyte-derived macrophages is critical for cardiac infarct repair and remodeling. FASEB J 2017;31(11):5122–32.
[33] Abraham SM, Clark AR. Dual-specificity phosphatase 1 : a critical regulator of innate immune responses. Biochem Soc Trans 2006;34(Pt 6):1018–23.
[34] Busillo JM, Azzam KM, Cidlowski JA. Glucocorticoids sensitize the innate immune system through regulation of the NLRP3 inflammasome. J Biol Chem 2011;286(44):38703–13.
[35] Rana I, Suphapimol V, Jerome JR, et al. Angiotensin II and aldosterone activate retinal microglia. Exp Eye Res 2020;191, 107902.
[36] Behar-Cohen F, Zhao M. Mineralocorticoid pathway in retinal health and diseases. Br J Pharmacol 2022;179(13):3190–204.
[37] Sugimoto MA, Vago JP, Teixeira MM, Sousa LP. Annexin A1 and the resolution of inflammation : modulation of neutrophil recruitment, apoptosis, and clearance. J Immunol Res 2016;2016:8239258.
[38] Yoshikawa H, Tasaka K. Suppression of mast cell activation by glucocorticoid. Arch Immunol Ther Exp (Warsz) 2000;48(6):487–95.
[39] Elbasiony E, Mittal SK, Foulsham W, et al. Epithelium-derived IL-33 activates mast cells to initiate neutrophil recruitment following corneal injury. Ocul Surf 2020;18(4):633–40.
[40] Bousquet E, Zhao M, Thillaye-Goldenberg B, et al. Choroidal mast cells in retinal pathology : a potential target for intervention. Am J Pathol 2015;185(8):2083–95.
[41] Gu R, Ding X, Tang W, et al. A Synthesized glucocorticoid-induced leucine zipper peptide inhibits retinal Müller cell gliosis. Front Pharmacol 2018;9:331.
[42] Hirose I, Kanda A, Noda K, Ishida S. Glucocorticoid receptor inhibits Müller glial galectin-1 expression via DUSP1-dependent and -independent deactivation of AP-1 signalling. J Cell Mol Med 2019;23(10):6785–96.
[43] Racic T, Chang A, Fernando N, et al. Anti-inflammatory and neuroprotective properties of the corticosteroid fludrocortisone in retinal degeneration. Exp Eye Res 2021;212, 108765.
[44] Bharti V, Tan H, Zhou H, Wang JF. Txnip mediates glucocorticoid-activated NLRP3 inflammatory signaling in mouse microglia. Neurochem Int 2019;131, 104564.
[45] Albert R, Kristóf E, Zahuczky G, et al. Triamcinolone regulated apopto-phagocytic gene expression patterns in the clearance of dying retinal pigment epithelial cells. A key role of Mertk in the enhanced phagocytosis. Biochim Biophys Acta 2015;1850(2):435–46.
[46] Ayalasomayajula SP, Ashton P, Kompella UB. Fluocinolone inhibits VEGF expression via glucocorticoid receptor in human retinal pigment epithelial (ARPE-19) cells and TNF-alpha-induced angiogenesis in chick chorioallantoic membrane (CAM). J Ocul Pharmacol Ther 2009;25(2):97–103.

[47] Zhao M, Bousquet E, Valamanesh F, et al. Differential regulations of AQP4 and Kir4.1 by triamcinolone acetonide and dexamethasone in the healthy and inflamed retina. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011;52(9):6340–7.
[48] Na W, Shin JY, Lee JY, et al. Dexamethasone suppresses JMJD3 gene activation via a putative negative glucocorticoid response element and maintains integrity of tight junctions in brain microvascular endothelial cells. J Cereb Blood Flow Metab 2017;37(12):3695–708.
[49] Hue CD, Cho FS, Cao S, et al. Dexamethasone potentiates in vitro blood-brain barrier recovery after primary blast injury by glucocorticoid receptor-mediated upregulation of ZO-1 tight junction protein. J Cereb Blood Flow Metab 2015;35(7):1191–8.
[50] Ries M, Watts H, Mota BC, et al. Annexin A1 restores cerebrovascular integrity concomitant with reduced amyloid-β and tau pathology. Brain J Neurol 2021;144(5):1526–41.
[51] Penfold PL, Wen L, Madigan MC, et al. Modulation of permeability and adhesion molecule expression by human choroidal endothelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002;43(9):3125–30.
[52] Kröll S, El-Gindi J, Thanabalasundaram G, et al. Control of the blood-brain barrier by glucocorticoids and the cells of the neurovascular unit. Ann N Y Acad Sci 2009;1165:228–39.
[53] Kim H, Lee JM, Park JS, et al. Dexamethasone coordinately regulates angiopoietin-1 and VEGF : a mechanism of glucocorticoid-induced stabilization of blood-brain barrier. Biochem Biophys Res Commun 2008;372(1):243–8.
[54] Yamazaki S, Akira S, Sumimoto H. Glucocorticoid augments lipopolysaccharide-induced activation of the IκBζ-dependent genes encoding the anti-microbial glycoproteins lipocalin 2 and pentraxin 3. J Biochem (Tokyo) 2015;157(5):399–410.
[55] Du Y, Li W, Lin L, et al. Effects of lipocalin-2 on brain endothelial adhesion and permeability. PloSOne 2019;14(7), e0218965.
[56] Jin M, Kim JH, Jang E, et al. Lipocalin-2 deficiency attenuates neuroinflammation and brain injury after transient middle cerebral artery occlusion in mice. J Cereb Blood Flow Metab 2014;34(8):1306–14.
[57] Shen W, Lee SR, Araujo J, et al. Effect of glucocorticoids on neuronal and vascular pathology in a transgenic model of selective Müller cell ablation. Glia 2014;62(7):1110–24.
[58] Canonica J, Mehanna C, Bonnard B, et al. Effect of acute and chronic aldosterone exposure on the retinal pigment epithelium-choroid complex in rodents. Exp Eye Res 2019;187, 107747.
[59] Zhang F, Man X, Yu H, et al. Synergistic protective effects of escin and low-dose glucocorticoids against vascular endothelial growth factor-induced blood-retinal barrier breakdown in retinal pigment epithelial and umbilical vein endothelial cells. Mol Med Rep 2015;11(2):1372–7.
[60] Miura Y, Roider J. Triamcinolone acetonide prevents oxidative stress-induced tight junction disruption of retinal pigment epithelial cells. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2009;247(5):641–9.
[61] Canonica J, Mehanna C, Bonnard B, et al. Effect of acute and chronic aldosterone exposure on the retinal pigment epithelium-choroid complex in rodents. Exp Eye Res 2019;187, 107747.
[62] Hatou S, Yamada M, Mochizuki H, et al. The effects of dexamethasone on the NaK-ATPase activity and pump function of corneal endothelial cells. Curr Eye Res 2009;34(5):347–54.
[63] Daruich A, Matet A, Moulin A, et al. Mechanisms of macular edema : Beyond the surface. Prog Retin Eye Res 2018;63:20–68.
[64] Sohn HJ, Han DH, Kim IT, et al. Changes in aqueous concentrations of various cytokines after intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for diabetic macular edema. Am J Ophthalmol 2011;152(4):686–94.
[65] Kunikata H, Shimura M, Nakazawa T, et al. Chemokines in aqueous humour before and after intravitreal triamcinolone acetonide in eyes with macular oedema associated with branch retinal vein occlusion. Acta Ophthalmol (Copenh) 2012;90(2):162–7.
[66] Ince LM, Weber J, Scheiermann C. Control of leukocyte trafficking by stress-associated hormones. Front Immunol 2019;9:3143.
[67] Zhao M, Valamanesh F, Celerier I, et al. The neuroretina is a novel mineralocorticoid target : aldosterone up-regulates ion and water channels in Müller glial cells. FASEB J 2010;24(9):3405–15.
[68] Zhao M, Bousquet E, Valamanesh F, et al. Differential regulations of AQP4 and Kir4.1 by triamcinolone acetonide and dexamethasone in the healthy and inflamed retina. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011;52(9):6340–7.
[69] Santoro T, Azevedo CT, E Silva PMR, et al. Glucocorticoids decrease the numbers and activation of mast cells by inducing the transactivation receptors of AGEs. J Leukoc Biol 2019;105(1):131–42.
[70] Folkman J, Ingber DE. Angiostatic steroids. Method of discovery and mechanism of action. Ann Surg 1987;206(3):374–83.
[71] Zhao M, Mantel I, Gelize E, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism limits experimental choroidal neovascularization and structural changes associated with neovascular age-related macular degeneration. Nat Commun 2019;10(1):369.
[72] Nishimura T, Matsumoto T, Nishino M, Tomita K. Histopathologic study of veins in steroid treated rabbits. Clin Orthop 1997;334:37–42.
[73] Valamanesh F, Berdugo M, Sennlaub F, et al. Effects of triamcinolone acetonide on vessels of the posterior segment of the eye. Mol Vis 2009;15:2634–48.
[74] Valamanesh F, Torriglia A, Savoldelli M, et al. Glucocorticoids induce retinal toxicity through mechanisms mainly associated with paraptosis. Mol Vis 2007;13:1746–57.
[75] Agarwal M, Ranjan R, Mathur U. Necrotic scleral melt and fungal keratitis-a complication of subtenon triamcinolone acetonide injection. J Ophthalmic Inflamm Infect 2020;10(1):3.
[76] Sarnes E, Crofford L, Watson M, et al. Incidence and US costs of corticosteroid-associated adverse events : a systematic literature review. Clin Ther 2011;33(10):1413–32.
[77] Roberti G, Oddone F, Agnifili L, et al. Steroid-induced glaucoma : Epidemiology, pathophysiology, and clinical management. Surv Ophthalmol 2020;65(4):458–72.
[78] Hariharan R, Krishnamurthy S, Kaliaperumal S, et al. Incidence and predictive risk factors for ophthalmological complications in children with nephrotic syndrome receiving long-term oral corticosteroids : a cohort study. Paediatr Int Child Health 2021;41(3):199–205.
[79] Kiernan DF, Mieler WF. The use of intraocular corticosteroids. Expert Opin Pharmacother 2009;10(15):2511–25.
[80] Cáceres-del-Carpio J, Costa RD, Haider A, et al. Corticosteroids : triamcinolone, dexamethasone and fluocinolone. Dev Ophthalmol 2016;55:221–31.
[81] Nicholson BP, Atchison E, Idris AA, Bakri SJ. Central serous chorioretinopathy and glucocorticoids : an update on evidence for association. Surv Ophthalmol 2018;63(1):1–8.
[82] Ge G, Zhang Y, Zhang Y, et al. Corticosteroids usage and central serous chorioretinopathy : a meta-analysis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2020;258(1):71–7.
[83] Bouzas EA, Karadimas P, Pournaras CJ. Central serous chorioretinopathy and glucocorticoids. Surv Ophthalmol 2002;47(5):431–48.
[84] Karadimas P, Bouzas EA. Glucocorticoid use represents a risk factor for central serous chorioretinopathy : a prospective, case-control study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2004;242(9):800–2.
[85] Cusani M. Central serous chorioretinopathy and glucocorticoids. Surv Ophthalmol 2004;49(1):128–9. author reply 129.
[86] Chaine G, Haouat M, Menard-Molcard C, et al. Central serous chorioretinopathy and systemic steroid therapy. J Fr Ophtalmol 2001;24(2):139–46.
[87] Geoffroy M, Afriat M, Fauconier M, et al. Adverse effect of corticosteroid therapy : Central serous chorioretinopathy. Joint Bone Spine 2018;85(1):127–8.
[88] Rim TH, Kim HS, Kwak J, et al. Association of corticosteroid use with incidence of central serous chorioretinopathy in South Korea. JAMA Ophthalmol 2018;136(10):1164–9.
[89] Chan LY, Adam RS, Adam DN. Localized topical steroid use and central serous retinopathy. J Dermatol Treat 2016;27(5):425–6.
[90] Tsai DC, Chen SJ, Huang CC, et al. Risk of central serous chorioretinopathy in adults prescribed oral corticosteroids : a population-based study in Taiwan. Retina Phila Pa 2014;34(9):1867–74.
[91] Zhao M, Célérier I, Bousquet E, et al. Mineralocorticoid receptor is involved in rat and human ocular chorioretinopathy. J Clin Invest 2012;122(7):2672–9.

[92] Bangsgaard R, Main KM, Boberg-Ans G, et al. Adrenal suppression in infants treated with topical ocular glucocorticoids. Ophthalmology 2018 ;125(10):1638–43.
[93] Bartlett JD, Woolley TW, Adams CM. Identification of high intraocular pressure responders to topical ophthalmic corticosteroids. J Ocul Pharmacol 1993 ;9(1):35–45.
[94] Yemanyi F, Baidouri H, Burns AR, Raghunathan V. Dexamethasone and glucocorticoid-induced matrix temporally modulate key integrins, caveolins, contractility, and stiffness in human trabecular meshwork cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 2020 ;61(13):16.
[95] Liesenborghs I, Eijssen LMT, Kutmon M, et al. The molecular processes in the trabecular meshwork after exposure to corticosteroids and in corticosteroid-induced ocular hypertension. Invest Ophthalmol Vis Sci 2020 ;61(4):24.
[96] Sbardella D, Tundo GR, Coletta M, et al. Dexamethasone downregulates autophagy through accelerated turn-over of the Ulk-1 complex in a trabecular meshwork cells strain : insights on steroid-induced glaucoma pathogenesis. Int J Mol Sci 2021 ;22(11):5891.
[97] Patel GC, Millar JC, Clark AF. Glucocorticoid receptor transactivation is required for glucocorticoid-induced ocular hypertension and glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 2019 ;60(6):1967–78.
[98] Martins JC, Wilensky JT, Asseff CF, et al. Corticosteroid-induced uveitis. Am J Ophthalmol 1974 ;77(4):433–7.
[99] Krupin T, LeBlanc RP, Becker B, et al. Uveitis in association with topically administered corticosteroid. Am J Ophthalmol 1970 ;70(6):883–5.
[100] Sperandio S, Poksay K, de Belle I, et al. Paraptosis : mediation by MAP kinases and inhibition by AIP-1/Alix. Cell Death Differ 2004 ;11(10):1066–75.
[101] Valamanesh F, Berdugo M, Sennlaub F, et al. Effects of triamcinolone acetonide on vessels of the posterior segment of the eye. Mol Vis 2009 ;15:2634–48.
[102] Kapoor KG, Wagner MG, Wagner AL. The sustained-release dexamethasone implant : expanding indications in vitreoretinal disease. Semin Ophthalmol 2015 ;30(5-6):475–81.
[103] Reid GA, Sahota DS, Sarhan M. Observed complications from dexamethasone intravitreal implant for the treatment of macular edema in retinal vein occlusion over 3 treatment rounds. Retina Phila Pa 2015 ;35(8):1647–55.
[104] José-Vieira R, Ferreira A, Menéres P, et al. Efficacy and safety of intravitreal and periocular injection of corticosteroids in non-infectious uveitis : a systematic review. Surv Ophthalmol 2021 ;S0039-6257(21):00222–8.
[105] Jaffuel D, Roumestan C, Balaguer P, et al. Correlation between different gene expression assays designed to measure trans-activation potencies of systemic glucocorticoids. Steroids 2001 ;66(7):597–604.
[106] Newton R, Shah S, Altonsy MO, Gerber AN. Glucocorticoid and cytokine crosstalk : Feedback, feedforward, and co-regulatory interactions determine repression or resistance. JBiol Chem 2017 ;292(17):7163–72.

16.3. Implants intraoculaires de corticoïdes

[107] Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011 ;52(1):80–6.
[108] Chang-Lin JE, Burke JA, Peng Q, et al. Pharmacokinetics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized and nonvitrectomized eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011 ;52(7):4605–9.
[109] Rezkallah A, Malclès A, Dot C, et al. Evaluation of efficacy and safety of dexamethasone intravitreal implants of vitrectomized and nonvitrectomized eyes in a real-world study. J Ocul Pharmacol Ther 2018 ;34(8):596–602.
[110] Rezkallah A, Malclès A, Dot C, et al. Evaluation of efficacy and safety of dexamethasone intravitreal implants before and after vitrectomy in a real-life study. Acta Ophthalmol 2018 ;96(4):e544–6.
[111] Kodjikian L, Bellocq D, Bandello F, et al. First-line treatment algorithm and guidelines in center-involving diabetic macular edema. Eur J Ophthalmol 2019 ;29(6):573–84.
[112] Haller JA, Bandello F, Belfort R, et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. Ophthalmology 2010 ;117(6):1134–1146.e3.
[113] Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. Ophthalmology 2014 ;121(10):1904–14.
[114] Rezkallah A, Mathis T, Abukhashabah A, et al. Long-term incidence and risk factors of ocular hypertension following dexamethasone-implant injections. The SAFODEX-2 study. Retina 2021 ;41(7):1438–45.
[115] Casati S, Bruni E, Marchini G. Retinal and vitreous hemorrhage after traumatic impact of dexamethasone implant in a vitrectomized eye. Eur J Ophthalmol 2016 ;26(3):e55–7.
[116] Fassbender-Adeniran JM, Jusufbegovic D, Schaal S. Common and rare ocular side-effects of the dexamethasone implant. Ocul Immunol Inflamm 2017 ;25(6):834–40.
[117] Khurana RN, Appa SN, McCannel CA, et al. Dexamethasone implant anterior chamber migration : risk factors, complications, and management strategies. Ophthalmology 2014 ;121(1):67–71.
[118] ILUVIEN 190 micrograms intravitreal implant in applicator - Summary of Product Characteristics (SmPC).
[119] Campochiaro PA, Nguyen QD, Hafiz G, et al. Aqueous levels of fluocinolone acetonide after administration of fluocinolone acetonide inserts or fluocinolone acetonide implants. Ophthalmology 2013 ;120(3):583–7.
[120] Whitcup SM, Cidlowski JA, Csaky KG, Ambati J. Pharmacology of corticosteroids for diabetic macular edema. Invest Ophthalmol Vis Sci 2018 ;59(1):1–12.
[121] Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. Ophthalmology 2012 ;119(10):2125–32.
[122] Kodjikian L, Bandello F, De Smet M, et al. Fluocinolone acetonide implant in diabetic macular edema : international experts' panel consensus guidelines and treatment algorithm. Eur J Ophthalmol in revision 2022 ;32(4):1890–9.
[123] Bailey C, Chakravarthy U, Lotery A, et al. Medisoft Audit Group. Real-world experience with 0.2 µg/day fluocinolone acetonide intravitreal implant (ILUVIEN) in the United Kingdom. Eye (Lond) 2017 ;31(12):1707–15.
[124] Mansour SE, Kiernan DF, Roth DB, et al. Two-year interim safety results of the 0.2 µg/day fluocinolone acetonide intravitreal implant for the treatment of diabetic macular oedema : the observational PALADIN study. Br J Ophthalmol 2021 ;105(3):414–9.
[125] Chakravarthy U, Taylor SR, Koch FHJ, et al. ILUVIEN Registry Safety Study (IRISS) Investigators Group. Changes in intraocular pressure after intravitreal fluocinolone acetonide (ILUVIEN) : real-world experience in three European countries. Br J Ophthalmol 2019 ;103(8):1072–7.
[126] Battiston K, Parrag I, Statham M, et al. Polymer-free corticosteroid dimer implants for controlled and sustained drug delivery. Nat Commun 2021 ;12(1):2875.

16.4. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (voie topique)

[127] Medzhitov R. Inflammation 2010 : new adventures of an old flame. Cell 2010 ;140(6):771–6.
[128] Schalnus R. Topical nonsteroidal anti-inflammatory therapy in ophthalmology. Ophthalmologica 2003 ;217(2):89–98.
[129] Marnett LJ. Cyclooxygenase mechanisms. Curr Opin Chem Biol 2000 ;545–52.
[130] Kaur B, Singh P. Inflammation : biochemistry, cellular targets, anti-inflammatory agents and challenges with special emphasis on cyclooxygenase 2. Bioorg Chem 2022 ;121, 105663.
[131] Kessel L, Tendal B, Jørgensen KJ, et al. Post-cataract prevention of inflammation and macular edema by steroid and nonsteroidal anti-inflammatory eye drops : a systematic review. Ophthalmology 2014 ;121(10):1915–24.
[132] Wielders LHP, Schouten JSAG, Nuijts RMMA. Prevention of macular edema after cataract surgery. Curr Opin Ophthalmol 2018 ;29(1):48–53.
[133] Sponsel WE, Paris G, Trigo Y, et al. Latanoprost and brimonidine : therapeutic and physiologic assessment before and after

oral nonsteroidal anti-inflammatory therapy. Am J Ophthalmol 2002;133(1):11–8.
[134] Rigas B, Huang W, Honkanen R. NSAID-induced corneal melt : clinical importance, pathogenesis, and risk mitigation. Surv Ophthalmol 2020;65(1):1–11.
[135] Flach AJ. Corneal melts associated with topically applied nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Trans Am Ophthalmol Soc 2001;99:205–12.
[136] Abdel-Aty A, Gupta A, Del Priore L, Kombo N. Management of noninfectious scleritis. Ther Adv Ophthalmol 2022;14. 25158414211070879.
[137] Stem MS, Todorich B, Faia LJ. Ocular pharmacology for scleritis : review of treatment and a practical perspective. J Ocul Pharmacol Ther 2017;33(4):240–6.
[138] Juthani VV, Clearfield E, Chuck RS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs versus corticosteroids for controlling inflammation after uncomplicated cataract surgery. Cochrane Database Syst Rev 2017;7(7):CD010516.
[139] Cardascia N, Palmisano C, Centoducati T, et al. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs as adjuvant therapy in the prevention of macular edema after cataract surgery. Int Ophthalmol 2017;37(5):1127–31.

16.5. Modulateurs de la réponse immune – Immunosuppresseurs

[140] Diwo E, Sève P, Trad S, et al. Avis d'experts pour le traitement des uvéites non infectieuses. Rev Med Int 2018;39(9):687–98.
[141] Brézin AP. Les uvéites. Rapport de la Société française d'ophtalmologie. Paris: Elsevier Masson ; 2010.
[142] Dick AD, Rosenbaum JT, Al-Dhibi HA, et al. Guidance on noncorticosteroid systemic immunomodulatory therapy in noninfectious uveitis. Ophthalmology 2018;125(5):757–73.
[143] Haute autorité de santé. Protocole national de diagnostic et de soins - Vascularites nécrosantes systémiques (périartérite noueuse et vascularites associées aux ANCA)., 2019, https://www.has-sante.fr/jcms/p_3076472/fr/vascularites-necrosantes-systemiques-periarterite-noueuse-et-vascularites-associees-aux-anca.
[144] Kempen JH. Overall and cancer related mortality among patients with ocular inflammation treated with immunosuppressive drugs : retrospective cohort study. 10.
[145] Kempen JH, Daniel E, Gangaputra S, et al. Methods for identifying long-term adverse effects of treatment in patients with eye diseases : the systemic immunosuppressive therapy for eye diseases (SITE) cohort study. Ophthalmic Epidemiol 2008;15(1):47–55.
[146] Kempen JH, Gangaputra S, Daniel E, et al. Long-term risk of malignancy among patients treated with immunosuppressive agents for ocular inflammation : a critical assessment of the evidence. Am J Ophthalmol 2008;146(6):802–812.e1.
[147] Felten R, Sagez F, Arnaud L, et al. Biomédicaments et thérapies ciblées par de petites molécules immunosuppressives. EMC Traité de médecine AKOS 2020;23(1):19.
[148] Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. Ann Rheum Dis 2016;75(5):795–810.
[149] Haute autorité de santé. Protocole national de diagnostic et de soins - Arthrites juvéniles idiopathiques., 2017, https://www.has-sante.fr/jcms/c_2801939/fr/arthrites-juveniles-idiopathiques.
[150] Haute autorité de santé. Protocole national de diagnostic et de soins - Maladie de Behçet., 2020, https://www.has-sante.fr/jcms/p_3148016/fr/maladie-de-behcet.
[151] Haute autorité de santé. Protocole national de diagnostic et de soins - Artérite à cellules géantes., 2017, https://www.has-sante.fr/jcms/c_2789359/fr/arterite-a-cellules-geantes-horton#ancreDocAss.
[152] Haute autorité de santé. Protocole national de diagnostic et de soins - Uvéites chroniques non infectieuses de l'enfant et de l'adulte., 2020, https://www.has-sante.fr/jcms/p_3187246/fr/uveites-chroniques-non-infectieuses-de-l-enfant-et-de-l-adulte.
[153] Murphy CC. Cyclosporine vs tacrolimus therapy for posterior and intermediate uveitis. Arch Ophthalmol 2005;123(5):634.
[154] Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, et al. Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. Ophthalmology 2014;121(3):785–796.e3.
[155] Haute Autorité de Santé. Protocole national de diagnostic et de soins - Les maladies du spectre de la neuromyélite optique., 2021, https://www.has-sante.fr/jcms/p_3245151/fr/les-maladies-du-spectre-de-la-neuromyelite-optique-nmosd.
[156] Haute Autorité de Santé. Protocole national de diagnostic et de soins - Myasthénie autoimmune., 2015, https://www.has-sante.fr/jcms/c_2048406/fr/myasthenie-autoimmune.
[157] Mackensen F, Jakob E, Springer C, et al. Interferon versus methotrexate in intermediate uveitis with macular edema : results of a randomized controlled clinical trial. Am J Ophthalmol 2013;156(3):478–486.e1.
[158] Queisi MM, Zein M, Lamba N, et al. Update on ocular cicatricial pemphigoid and emerging treatments. Surv Ophthalmol 2016;61(3):314–7.

16.5. Modulateurs de la réponse immune – Formes ophtalmiques d'immunosuppresseurs – ciclosporine, tacrolimus

[159] Nussenblatt RB, Rodrigues MM, Wacker WB, et al. Cyclosporin A Inhibition of experimental autoimmune uveitis in Lewis rats. J Clin Invest 1981;67(4):1228–31.
[160] Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC. Cyclosporin A therapy in the treatment of intraocular inflammatory disease resistant to systemic corticosteroids and cytotoxic agents. Am J Ophthalmol 1983;96(3):275–82.
[161] Hunter PA, Rice NS, Jones BR. Prolonged corneal graft survival using topically applied cyclosporin A. Trans Ophthalmol Soc UK 1982;102(Pt 1):19–20.
[162] Chast F, Lemare F, Legeais JM, et al. Préparation d'un collyre de ciclosporine à 2 %. J Fr Ophtalmol 2004;27(6 Pt 1):567–76.
[163] Mochizuki M, Ikeda E, Shirao M, et al. Preclinical and clinical study of FK506 in uveitis. Curr Eye Res 1992;11 Suppl:87–95.
[164] Mills RA, Jones DB, Winkler CR, et al. Topical FK-506 prevents experimental corneal allograft rejection. Cornea 1995;14(2):157–60.
[165] Vichyanond P, Tantimongkolsuk C, Dumrongkigchaiporn P, et al. Vernal keratoconjunctivitis : result of a novel therapy with 0.1 % topical ophthalmic FK-506 ointment. J Allergy Clin Immunol 2004;113(2):355–8.
[166] Power WJ, Mullaney P, Farrell M, et al. Effect of topical cyclosporine A on conjunctival T-cells in patients with secondary Sjögren's syndrome. Cornea 1993;12:507–11.
[167] Kunert KS, Tisdale AS, Stern ME. Effect of cyclosporine ophthalmic emulsion on the number of inflammatory cells and goblet cells in conjunctival biopsies with dry eye. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999;44(suppl):S771.
[168] Alalwani H, Omer Saleh B, Rocher N, et al. Intérêt et limite de la greffe multiple (troisième kératoplastie) sous ciclosporine locale 2 %. J Fr Ophtalmol 2010;33(10):710–4.
[169] Periman LM, Mah FS, Karpecki PM. A review of the mechanism of action of cyclosporine A : the role of cyclosporine A in dry eye disease and recent formulation developments. Clin Ophthalmol 2020;14:4187–200.
[170] Baudouin C, Pisella PJ, Brignole F. Traitements actuels de la xérophtalmie dans le syndrome de Gougerot-Sjögren. Rev Med Interne 2004;25(5):376–82.
[171] BenEzra D, Pe'er J, Brodsky M, et al. Cyclosporine eyedrops for the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis. Am J Ophthalmol 1986;101(3):278–82.
[172] Lake DB, Poole TR. Tacrolimus. Br J Ophthalmol 2003;87(1):121–2.
[173] Jung JW, Lee YJ, Yoon SC, et al. Long-term result of maintenance treatment with tacrolimus ointment in chronic ocular graft-versus-host disease. Am J Ophthalmol 2015;159(3):519–527.e1.
[174] Ohashi Y, Ebihara N, Fujishima H, et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial of tacrolimus ophthalmic suspension 0.1 % in severe allergic conjunctivitis. J Ocul Pharmacol Ther 2010;26(2):165–74.

[175] Liu FY, Liu HY, Chu HS, et al. Dermatologic tacrolimus ointment on the eyelids for steroid-refractory vernal keratoconjunctivitis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2019;257(5):967–74.
[176] Hossain IT, Sanghi P, Manzouri B. Pharmacotherapeutic management of atopic keratoconjunctivitis. Expert Opin Pharmacother 2020;21(14):1761–9.
[177] Letko E, Ahmed AR, Foster CS. Treatment of ocular cicatricial pemphigoid with tacrolimus (FK 506). Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2001;239(6):441–4.
[178] EMA RCP Verkazia® Verkazia, ciclosporin (europa.eu); EMA RCP Ikervis® Ikervis, ciclosporin (europa.eu).
[179] ANSM. https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/restasis.
[180] ANSM. https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/ciclograft-20mg-ml-collyre-en-solution-en-recipient-unidose.
[181] Kauss Hornecker M, Charles Weber S, Brandely Piat ML, et al. Collyres de ciclosporine : étude d'une cohorte de patients de 2009 à 2013. J Fr Ophtalmol 2015;38(8):700–8.
[182] Goichot-Bonnat L, Chemla P, Pouliquen Y. Cyclosporine A collyre dans la prévention du rejet de greffe de cornée à haut risque, II. Résultats cliniques postopératoires J Fr Ophtalmol 1987;10(3):213–7.
[183] Inoue K, Amano S, Kimura C, et al. Long-term effects of topical cyclosporine A treatment after penetrating keratoplasty. Jpn J Ophthalmol 2000;44(3):302–5.
[184] Sinha R, Jhanji V, Verma K, et al. Efficacy of topical cyclosporine A 2 % in prevention of graft rejection in high-risk keratoplasty : a randomized controlled trial. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2010;248(8):1167–72.
[185] Benezra D. The role of cyclosporin eye drops in ocular inflammatory diseases. Ocul Immunol Inflamm 1993;1(1-2):159–62.
[186] Laibovitz RA, Solch S, Andriano K, et al. Pilot trial of cyclosporine 1 % ophthalmic ointment in the treatment of kerato-conjunctivitis sicca. Cornea 1993;12:315–23.
[187] Qi X, Wang L, Zhang X, et al. Topical administration of tacrolimus and corticosteroids in tapering doses is effective in preventing immune rejection in high-risk keratoplasty : a 5-year follow-up study. BMC Ophthalmol 2022;22(1):101.
[188] Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, et al. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease, CsA Phase 3 Study Group. Ophthalmology 2000;107:631–9.
[189] Tauber JT. A dose-ranging clinical trial to assess the safety and efficacy of cyclosporine ophthalmic emulsion in patients with keratoconjunctivitis sicca. In: Sullivan DA, Dartt DA, Meneray MA, editors. Lacrimal gland, relevance tear film, and dry eye syndromes 2 : Basic science and clinical. New York: Plenum Press; 1998. p. 693–704.
[190] Doan S, Gabison E, Abitbol O, et al. Efficacité de la ciclosporine A en collyre à 2 % en tant qu'épargneur de corticoïdes dans le traitement de la kératoconjonctivite vernale corticodépendante. J Fr Ophtalmol 2007;30(7):697–701.
[191] Heikal MA, Soliman TT, Abousaif WS, et al. A comparative study between ciclosporin A eye drop (2 %) and tacrolimus eye ointment (0.03 %) in management of children with refractory vernal keratoconjunctivitis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2022;260(1):353–61.
[192] Gauthier AS, Rival B, Sahler J, et al. Développement galénique et analytique d'un collyre à base de tacrolimus 0,06 %. J Fr Ophtalmol 2013;36(5):408–13.
[193] Magalhaes OA, Marinho DR, Kwitko S. Topical 0.03 % tacrolimus preventing rejection in high-risk corneal transplantation : a cohort study. Br J Ophthalmol 2013;97(11):1395–8.
[194] De Majumdar S, Subinya M, Korward J, et al. A low concentration of tacrolimus/semifluorinated alkane (SFA) eyedrop suppresses intraocular inflammation in experimental models of uveitis. Curr Mol Med 2017;17(3):211–20.
[195] García-Otero X, Mondelo-García C, González F, et al. Anti-inflammatory effect of tacrolimus/hydroxypropyl-β-cyclodextrin eye drops in an endotoxin-induced uveitis model. Pharmaceutics 2021;13(10):1737.
[196] Chen X, Wu J, Lin X, et al. Tacrolimus loaded cationic liposomes for dry eye treatment. Front Pharmacol 2022;13, 838168.
[197] Li Q, Li Z, Zeng W, et al. Proniosome-derived niosomes for tacrolimus topical ocular delivery : in vitro cornea permeation, ocular irritation, and in vivo anti-allograft rejection. Eur J Pharm Sci 2014;62:115–23.
[198] Rebibo L, Tam C, Sun Y, et al. Topical tacrolimus nanocapsules eye drops for therapeutic effect enhancement in both anterior and posterior ocular inflammation models. J Control Release 2021;333:283–97.
[199] Jerkins GW, Pattar GR, Kannarr SR. A review of topical cyclosporine A formulations-A disease-modifying agent for keratoconjunctivitis sicca. Clin Ophthalmol 2020;14:481–9.
[200] Barrieu M, Chennell P, Yessaad M, et al. Physicochemical stability of a novel tacrolimus ophthalmic formulation for the treatment of ophthalmic inflammatory diseases. Pharmaceutics 2022;14(1):118.
[201] Stonecipher K, Perry HD, Gross RH, et al. The impact of topical cyclosporine A emulsion 0.05 % on the outcomes of patients with keratoconjunctivitis sicca. Curr Med Res Opin 2005;21(7):1057–63.
[202] Stonecipher KG, Torkildsen GL, Ousler 3rd GW, et al. The IMPACT study : a prospective evaluation of the effects of cyclosporine ophthalmic emulsion 0.05 % on ocular surface staining and visual performance in patients with dry eye. Clin Ophthalmol 2016;10:887–95.

16.6. Anti-allergiques

[203] Friedlaender MH. Ocular allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011;11(5):477–82.
[204] Rodrigues J, Kuruvilla ME, Vanijcharoenkarn K, et al. The spectrum of allergic ocular diseases. Ann Allergy Asthma Immunol 2021;126(3):240–54.
[205] Rajan TV. The Gell-Coombs classification of hypersensitivity reactions : a re-interpretation. Trends in Immunology 2003;24(7):376–9.
[206] Abelson MB, Schaefer K. Conjunctivitis of allergic origin : immunologic mechanisms and current approaches to therapy. Surv Ophthalmol 1993;38:115–32.
[207] Fauquert JL. Conjonctivites allergiques de l'enfant : le point de vue de l'allergologue. J Fr Ophtalmol 2007;30(3):292–9.
[208] Leonardi A, Bogacka E, Fauquert JL, et al. Ocular allergy : recognizing and diagnosing hypersensitivity disorders of the ocular surface. Allergy 2012;67(11):1327–37.
[209] O'Brien TP. Allergic conjunctivitis : an update on diagnosis and management. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2013;13(5):543–9.
[210] Baudouin C. Formes frontières de l'allergie. J Fr Ophtalmol 2007;30(3):306–13.
[211] Baudouin C. Allergic reaction to topical eye-drops. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005;5(5):459–63.
[212] Bielory L. Update on ocular allergy treatment. Expert Opin Pharmacother 2002;3(5):541–53.
[213] Bielory L, Katelaris CH, Lightman S, et al. Treating the ocular component of allergic rhinoconjunctivitis and related eye disorders. Med Gen Med 2007;9(3):35.
[214] Abelson MB, Yamamoto GK, Allansmith MR. Effects of ocular decongestants. Arch Ophthalmol 1980;98:856–8.
[215] Menger HC. New ophthalmic decongestant tetrahydrozoline hydrochloride. JAMA 1958;170:178–9.
[216] Spector SL, Raizman MB. Conjunctivitis medicamentosa. J Allergy Clin Immunol 1994;94(1):134–6.
[217] Soparkar CNS, Wilhelmus KR, Koch DD, et al. Acute and chronic conjunctivitis due to over-the-counter ophthalmic decongestants. Arch Ophthalmol 1997;115:34–8.
[218] Breaky AS, Cinotti AA, Hirshman M, et al. A double-blind, multicenter controlled trial of 0,25 % oxymetazoline ophthalmic solution in patients with allergic and non-infectious conjunctivitis. Pharmatherapeutica 1980;2:353–6.
[219] Weiss DI, Shaffer RN. Mydriatic effects of one-eighth percent phenylephrine. Arch Ophthalmol 1962;68:727–9.
[220] Pasquali TA, Aufderheide A, Brinton JP, et al. Dilute brimonidine to improve patient comfort and subconjunctival hemorrhage after LASIK. J Refract Surg 2013;29(7):469–75.
[221] Hosten LO, Snyder C. Over-the-counter ocular decongestants in the United States - Mechanisms of action and clinical utility for management of ocular redness. Clin Optom (Auckl) 2020;12:95–105.

[222] Herman DC, Bartley GB. Corneal opacities secondary to topical naphazoline and antazoline (Albalon-A). Am J Ophthalmol 1987 ;103:110–1.
[223] Stavert B, McGuinness MB, Harper CA, et al. Cardiovascular adverse effects of phenylephrine eyedrops : a systematic review and meta-analysis. JAMA Ophthalmol 2015 ;133(6):647–52.
[224] SFAR. Prise en charge d'un choc anaphylactique, Recommandations pour la pratique clinique - SFAR - édition ; 2010.
[225] Kimchi N, Bielory L. The allergic eye : recommendations about pharmacotherapy and recent therapeutic agents. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2020 ;20(4):414–20.
[226] Jones AW. Perspectives in drug development and clinical pharmacology : the discovery of histamine H1 and H2 antagonists. Clin Pharmacol Drug Dev 2016 ;5(1):5–12.
[227] Bielory L, Friedlaender MH. Allergic conjunctivitis. Immunol Allergy Clin North Am 2008 ;28(1):43–58.
[228] Slater JW, Zechnick AD, Haxby DG. Second generation antihistamines. A comparative review Drugs 1999 ;1:31–47.
[229] Markham A, Wagstaff AJ. Fexofenadine Drugs 1998 ;55:269–74.
[230] Bielory L, Lien KW, Bigelsen S. Efficacy and tolerability of newer antihistamines in the treatment of allergic conjunctivitis. Drugs 2005 ;65:215–28.
[231] Simons FER. Advances in H1-antihistamines. N Engl J Med 2004 ;351:2203–17.
[232] Lanier BQ, Finegold I, D'Arienzo P, et al. Clinical efficacy of olopatadine vs. epinastine ophthalmic solution in the conjunctival allergen challenge model. Curr Med Res Opin 2004 ;20:1227–33.
[233] Elena PP, Amar T, Fetz A, et al. Comparison of efficacy between ketotifen and olopatadine eye drops in allergic conjunctivitis. Invest Ophthalmol Vis Sci 1998 ;39:S949.
[234] Leonardi A, Zafirakis P. Efficacy and comfort of olopatadine versus ketotifen ophthalmic solutions : a double-masked, environmental study of patient preference. Curr Med Res Opin 2004 ;20:1167–73.
[235] Kidd M, McKenzie SH, Steven I, et al. Efficacy and safety of ketotifen eye drops in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. Br J Ophthalmol 2003 ;87:1206–11.
[236] Grant SM, Goa KL, Fitton A, et al. Ketotifen, A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in asthma and allergic disorders. Drugs 1990 ;40(3):412–48.
[237] El-Hefny A. Treatment of wheezy infants and children with kétotifène. Pharmatherapeutica 1983 ;3(6):388–92.
[238] Yanni JM, Stephens DJ, Miller ST, et al. The in vitro and in vivo ocular pharmacology of olopatadine (AL-4943A), an effective anti-allergic/antihistaminic agent. J Ocul Pharmacol Ther 1996 ;12:389–400.
[239] McGill JI. A review of the use of olopatadine in allergic conjunctivitis. Int Ophthalmol 2004 ;25:171–9.
[240] Castillo M, Scott NW, Mustafa MZ, et al. Topical antihistamines and mast cell stabilisers for treating seasonal and perennial allergic conjunctivitis. Cochrane Database Syst Rev 2015 ;6:CD009566.
[241] Vogelson CT, Abelson MB, Pasquine T, et al. Preclinical and clinical antiallergic effect of olopatadine 0,2 % solution 24 hours after topical ocular administration. Allergy Asthma Proc 2004 ;69–75.
[242] Ganz M, Koll E, Gausche J, et al. Ketotifen fumarate and olopatadine hydrochloride in the treatment of allergic conjunctivitis : a real-world comparison of efficacy and ocular comfort. Adv Ther 2003 ;20:79–91.
[243] Whitcup SM, Bradford R, Lue J, et al. Efficacy and tolerability of ophthalmic epinastine : a randomized, double-masked, parallel-group, active- and vehicle-controlled environmental trial in patients with seasonal allergic conjunctivitis. Clin Ther 2004 ;26:29–34.
[244] Butrus S, Portela R. Ocular allergy : diagnosis and treatment. Ophthalmol Clin North Am 2005 ;18(4):485–92. v.
[245] Leino M, Jaanio E, Koivunen T, et al. A multicenter double-blind group comparative study of 2 % nedocromil sodium eye drop (Tilavist) with placebo eye drops in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. Ann Allergy 1990 ;64:398–402.
[246] Avunduk AM, Avunduk MC, Kapioglu Z, et al. Mechanisms and comparison of anti-allergic efficacy of topical lodoxamide and cromolyn sodium treatment in vernal keratoconjunctivitis. Ophthalmology 2000 ;107:1333–7.
[247] Easty DL, Rice NSA, Jones BR. Clinical trials of topical sodium cromoglycate in allergic conjunctivitis. Clin Allergy 1972 ;2:99–107.
[248] Dahlen SE, Bjorck T, Kumlin M, et al. Dual inhibitory action of nedocromil sodium on antigen-induced inflammation. Drugs 1989 ;37:63–8.
[249] Tinkelman DG, Rupp G, Kaufman H, et al. Double-masked, paired-comparison clinical study of ketorolac tromethamine 0,5 % ophthalmic solution compared with placebo eyedrops in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. Surv Ophthalmol 1993 ;38:133–40.
[250] Leonardi A, Papa V, Milazzo G, et al. Efficacy and safety of desonide phosphate for the treatment of allergic conjunctivitis. Cornea 2002 ;21(5):476–81.
[251] Ilyas H, Slonim CB, Braswell GR, et al. Long-term safety of loteprednol etabonate 0,2 % in the treatment of seasonal and perennial allergic conjunctivitis. Eye Contact Lens 2004 ;30:10–3.
[252] Vichyanond P, Kosrirukvongs P. Use of cyclosporine A and tacrolimus in treatment of vernal keratoconjunctivitis. Curr Allergy Asthma Rep 2013 ;13(3):308–14.
[253] Hirota A, Shoji J, Inada N, et al. Evaluation of clinical efficacy and safety of prolonged treatment of vernal and atopic keratoconjunctivitis using topical tacrolimus. Cornea 2022 ;41(1):23–30.
[254] Anesi SD, Tauber J, Nguyen QD, et al. Lirentelimab for severe and chronic forms of allergic conjunctivitis. J Allergy Clin Immunol 2022 ;S0091-6749(22). 00442-0.
[255] Doan S, Amat F, Gabison E, et al. Omalizumab in severe refractory vernal keratoconjunctivitis in children : case series and review of the literature. Ophthalmol Ther 2017 ;6(1):195–206.
[256] Calderon MA, Penagos M, Sheikh A, et al. Sublingual immunotherapy for treating allergic conjunctivitis. Cochrane Database Syst Rev 2011 ;7, CD007685.

CHAPITRE 17

Médicaments antalgiques

F. CHAST

Les ophtalmologistes reçoivent souvent des patients qui ressentent une douleur sévère liée à une maladie oculaire : lésions cornéennes, corps étrangers conjonctivaux, infections ou inflammations, hypertonie oculaire, phtyse, etc. ; ils se plaignent généralement de la douleur comme symptôme central.

Mécanismes de la douleur et antalgie

La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à des lésions réelles ou potentielles des tissus.

Bien que la douleur soit un phénomène subjectif, elle a à la fois des composantes somatiques et psychologiques qui doivent recevoir une réponse satisfaisante.

La douleur peut être aiguë ou chronique, et chacune constitue une entité clinique propre nécessitant des approches spécifiques pour leur traitement.

CONSTITUTION DU SIGNAL DOULOUREUX

La douleur oculaire aiguë, postchirurgicale, par exemple, peut être anticipée. Elle est de durée limitée, et se résout rapidement, souvent au moyen de médicaments appliqués localement, qui présentent généralement moins d'effets indésirables et de complications que les médicaments administrés par voie systémique. Cependant, certains patients peuvent nécessiter des antalgiques, par voie orale ou injectable, souvent très efficaces et dont les risques sont limités en cas de durée de prescription courte.

Le signal douloureux est initié au niveau de terminaisons « spécialisées », les nocicepteurs, présents dans les tissus périphériques, les organes profonds, le système musculosquelettique, la peau, les vaisseaux sanguins, les tissus sous-cutanés et les structures constitutives de l'œil et de l'orbite.

Ces nocicepteurs peuvent être activés non seulement par de fortes stimulations mécaniques, telles qu'un traumatisme, mais aussi par les substances chimiques libérées en réponse à une agression tissulaire comme l'inflammation. Les principaux médiateurs chimiques impliqués sont : la sérotonine, la bradykinine et l'histamine. Divers métabolites de l'acide arachidonique comme les prostaglandines et les leucotriènes ne stimulent pas directement ces terminaisons nerveuses, mais sensibilisent les nocicepteurs aux médiateurs comme la bradykinine ou l'histamine et interagissent ensuite avec la substance P pour stimuler les terminaisons nerveuses.

La sensibilité cornéenne semble réduite après une chirurgie réfractive, ce qui suggère que la douleur et les dysesthésies postopératoires pourraient impliquer non seulement des changements fonctionnels, mais également des changements moléculaires postlésionnels car les aspects morphologiques et les propriétés fonctionnelles des fibres nerveuses cornéennes changent considérablement.

Ces phénomènes sont illustrés par différentes chirurgies cornéennes telles que la kératectomie photoréfractive, le LASIK et le LASEK, actes qui entraînent des altérations fonctionnelles et morphologiques des nerfs cornéens stromaux et épithéliaux. Quelles que soient les circonstances opératoires, la cornée en régénération est réinnervée par la germination de neurones préexistants non endommagés, ce qui, des semaines plus tard, est suivi de la régénération des axones des nerfs endommagés, impliquant un grand nombre de facteurs. La cascade inflammatoire initiée après la chirurgie génère des médiateurs inflammatoires qui stimulent les nerfs sensibles à la stimulation chimique et abaissent également le seuil de sensibilité d'autres types de fibres nerveuses, impactant ainsi la douleur et l'inconfort postopératoires.

Bien que les mécanismes exacts de ce phénomène ne soient pas complètement compris, des preuves expérimentales soutiennent la notion que les cellules cornéennes endommagées libèrent des cytokines pro-inflammatoires. La stimulation directe des fibres nerveuses implique la liaison de ces médiateurs aux canaux ioniques voltage-dépendants sur les fibres nerveuses, provoquant une entrée de Ca^{2+} dans les cellules et la constitution d'un influx douloureux [1].

Une fois le signal douloureux initié au niveau des terminaisons nerveuses nociceptives dans le tissu oculaire, il est acheminé par le nerf trijumeau en direction du tronc cérébral. Là, il impacte les cellules des noyaux sensoriel et spinal du trijumeau. Le noyau trijumeau envoie à son tour le message douloureux en direction des zones corticales somatosensorielles, où sont « perçus » le niveau et le site de la douleur.

Une douleur oculaire aiguë peut, le plus souvent, être contrôlée par une intervention pharmacologique à trois niveaux :

- *médicaments à action périphérique* qui agissent sur les récepteurs périphériques de la douleur. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris l'aspirine, bloquent la formation de médiateurs inflammatoires et de la douleur. Ce sont des antalgiques non opioïdes ;

© 2023, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

• *agents anesthésiques* qui bloquent le signal nociceptif entre sa source périphérique et sa cible centrale (cerveau et/ou moelle épinière). Leur utilisation au long cours expose néanmoins à des risques à prendre en compte ;
• *agents à action centrale* qui interagissent avec des récepteurs spécifiques du système nerveux central (SNC), interrompant à la fois le message de la douleur et sa traduction émotionnelle. Les patients sont ainsi indifférents à la douleur perçue. Ils constituent le pilier de la prise en charge de la douleur en pratique ambulatoire. Ce sont essentiellement des antalgiques opioïdes.

SCHÉMA DES VOIES DE LA DOULEUR EN OPHTALMOLOGIE

La conjonctive et le stroma cornéen contiennent un réseau dense de fibres nerveuses exprimant : des mécanorécepteurs, des récepteurs polymodaux et des récepteurs sensibles au froid. L'innervation cornéenne est plus abondante et le seuil de sensibilité plus bas que l'innervation conjonctivale. Deux principaux types de fibres sensorielles innervent l'iris et le corps ciliaire, des mécanorécepteurs, des nocicepteurs polymodaux activés par des stimuli mécaniques, chimiques et/ou thermiques. Des fibres sensitives ont également été identifiées dans la choroïde, mais la nature des stimuli sensitifs est mal identifiée dans la choroïde.

En cas de lésion, des médiateurs de l'inflammation sont libérés et des cellules immunitaires recrutées in situ. Ces médiateurs – cytokines, ion H^+, adénosine triphosphate (ATP), adénosine, prostaglandines, leucotriènes, bradykinine, sérotonine, facteur d'activation des plaquettes, histamine et neuropeptides – contribuent tous à l'altération de la signalisation nociceptive. Ces neurones de premier ordre se projettent vers le ganglion trijumeau et font synapse avec les neurones de deuxième ordre dans le sous-noyau caudal du trijumeau avant de se projeter vers les voies spinothalamiques et le thalamus ou le noyau gris périaqueducal (PAG). Les neurones du troisième ordre du thalamus relaient l'information vers le cortex somatosensoriel et la région paralimbique, tandis que ceux du PAG modulent l'activité du trijumeau. L'activation de cette voie contribue à l'hyperalgésie et à la douleur spontanée en sensibilisant les nocicepteurs des tissus oculaires. La douleur neuropathique chronique survient après la guérison de la lésion initiale et se produit en raison d'un abaissement du seuil de stimulation, d'une dépolarisation spontanée des nocicepteurs et d'une excitabilité altérée des canaux voltage-dépendants qui modulent l'excitabilité des nocicepteurs polymodaux (fig. 17-1).

La cause de la douleur doit être recherchée et traitée, en particulier une hypertonie oculaire, une inflammation ou infection de la surface oculaire ou intraoculaire, une plaie du globe ou une lésion cornéenne. Les antalgiques peuvent être prescrits à visée symptomatique en adjuvant des traitements spécifiques.

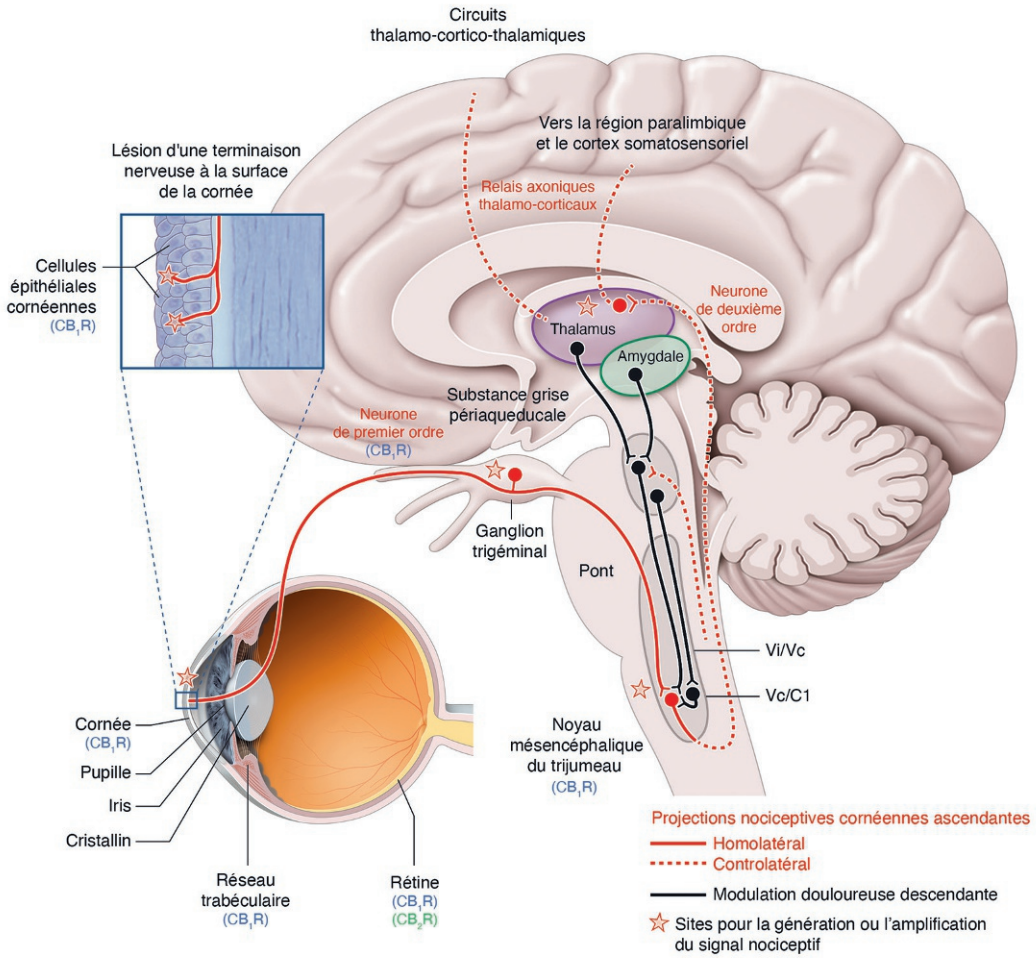


Fig. 17-1 ***Les voies sensorielles oculaires.***
CB-R : récepteur aux cannabinoïdes.
Source : Cyrille Martinet.

Antalgiques non opioïdes

Les antalgiques non opioïdes sont les médicaments de choix pour le traitement des douleurs légères à modérées. Parmi ceux-ci, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont généralement efficaces et sans danger lors d'une utilisation à court terme, chez des patients ne souffrant pas d'insuffisance rénale ou cardiaque. Certains cliniciens considèrent que les AINS sont moins efficaces mais plus sûrs que les antalgiques morphiniques, ce qui n'est pas forcément le cas, tant en matière d'efficacité que de toxicité.

Les AINS sont efficaces pour de nombreux types de douleur oculaire aiguë, en particulier lorsque la douleur est associée à une inflammation. Le paracétamol est également utile comme un antalgique pour les douleurs légères à modérées, mais il n'a pas d'effet sur l'inflammation.

SALICYLÉS – ASPIRINE

PHARMACOLOGIE

L'aspirine (acide acétylsalicylique) est l'antalgique non opioïde le plus ancien. En plus de ses effets antalgiques, l'aspirine possède d'importants effets anti-inflammatoires et antipyrétiques. Elle agit principalement au niveau périphérique, et réduit la douleur en inhibant la synthèse de la prostaglandine E2 par acétylation irréversible et inactivation de la cyclo-oxygénase.

Les propriétés pharmacologiques de l'aspirine (fig. 17-2) sont principalement l'analgésie à des doses faibles à modérées, mais aussi des effets anti-inflammatoires à des doses plus élevées. Les effets anti-inflammatoires nécessitent généralement des doses d'au moins 3 à 4 g par jour. Bien que l'aspirine soulage la douleur principalement par son activité périphérique (par exemple les lésions de la cornée ou de la conjonctive), elle présenterait aussi une activité centrale influençant la perception de la douleur au niveau de l'hypothalamus.

Cette activité centrale explique probablement l'effet antalgique de l'aspirine en dehors de tout phénomène douloureux inflammatoire. Tous les antalgiques non morphiniques, y compris les salicylés, ont un « effet plafond » : il existe une posologie au-delà de laquelle aucune analgésie supplémentaire n'est obtenue malgré l'augmentation des doses. En revanche, tant l'aspirine que les autres antalgiques salicylés ou AINS n'entraînent pas de tolérance ou de dépendance physique ou psychologique. De ce point de vue, ils sont relativement sûrs et non addictifs.

UTILISATION CLINIQUE

Les salicylés sont utiles au traitement de la douleur associée à l'inflammation, mais, dans ce cadre, leur utilisation a maintenant été généralement supplantée par d'autres AINS, en grande partie à cause de leurs effets indésirables gastro-intestinaux et

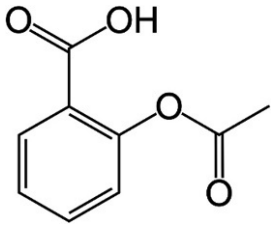


Fig. 17-2 *Structure de l'acide acétylsalicylique (aspirine).*

Tableau 17-1 – Présentations d'aspirine disponibles en France (en dehors des formes « cardiologiques »)*.

Exemples de spécialité	Dose unitaire	Forme pharmaceutique
Aspirine pH 8	500 mg	Comprimé gastrorésistant
Alka Seltzer®	324 mg	Comprimé effervescent
Aspirine tamponnée	1000 mg	Comprimé effervescent
Aspro®	320 mg	Comprimé
Aspro®	500 mg	Comprimé effervescent
Aspro® caféine	500 mg/50 mg	Comprimé effervescent sécable

* D'autres présentations d'aspirine, moins dosées, sont utilisées comme médicaments antiagrégants plaquettaires.

hémorragiques. L'aspirine est disponible sous forme de nombreuses présentations (tableau 17-1).

L'aspirine est présentée sous forme de comprimés, gélules, comprimés à enrobage entérique, comprimés à libération contrôlée, comprimés effervescents, etc. L'aspirine à enrobage entérique semble diminuer le risque d'irritation gastro-intestinale, et peut être recommandée pour un usage au long cours, mais ne semble pas pertinente dans le traitement des douleurs aiguës oculaires. L'aspirine à libération contrôlée n'est pas davantage recommandée. La forme tamponnée de l'aspirine inclut dans sa formulation de petites quantités d'anti-acides qui minimisent le risque gastro-intestinal et augmentent l'absorption de l'aspirine. Chez l'adulte, la posologie de l'aspirine est de 325 à 650 mg, toutes les 4 à 6 heures (sans dépasser 4 g/jour).

EFFETS INDÉSIRABLES

Les troubles gastro-intestinaux sont les effets indésirables les plus fréquents aux doses thérapeutiques de l'aspirine. Les prostaglandines inhibent la sécrétion acide de l'estomac et ont un effet protecteur de la muqueuse. Or, l'inhibition, par l'aspirine, de la synthèse des prostaglandines augmente la vulnérabilité de la muqueuse : dyspepsie, irritation gastrique et saignements gastro-intestinaux peuvent survenir.

Tous les AINS interfèrent avec l'agrégation plaquettaire en inactivant la cyclo-oxygénase de manière irréversible ; leur effet consiste à prolonger le temps de saignement (pendant 12 à 15 jours). La formation d'un ulcère gastrique ou d'une érosion avec saignement abondant est un problème potentiellement sévère avec l'aspirine et les autres AINS.

L'hypersensibilité à l'aspirine qui intervient dans les minutes qui suivent l'ingestion est également une préoccupation potentielle et peut se produire de deux manières :

- une réaction respiratoire, qui est plus profonde chez les patients souffrant de rhinite, d'asthme ou de polypes [2] ;
- une réaction typique d'hypersensibilité de type I, y compris urticaire, papules, œdème de Quincke, démangeaisons, éruption cutanée, bronchospasme, œdème laryngé, hypotension, choc ou syncope.

Les patients qui sont sensibles à l'aspirine ne devraient pas recevoir d'autre AINS en raison d'une éventuelle réaction de sensibilité croisée.

De plus, l'aspirine peut provoquer une insuffisance rénale, avec hypertension artérielle (aggravée en cas d'hypertension préexistante) ou exacerber une insuffisance cardiaque congestive [3].

L'aspirine se lie étroitement aux protéines plasmatiques, ce qui peut déplacer d'autres médicaments de leurs sites de liaison aux protéines, augmentant ainsi les effets pharmacologiques du médicament déplacé ; c'est le cas des traitements anticoagulants ou des hypoglycémiants oraux, qui doivent faire l'objet d'une grande attention. Compte tenu du risque de syndrome de Reye chez l'enfant, le paracétamol est préféré à l'aspirine comme antipyrétique et antalgique en pédiatrie.

CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications sont les suivantes :

- antécédents d'asthme provoqué par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les AINS ;
- grossesse, à partir du début du 6e mois (au-delà de 24 semaines d'aménorrhée [SA]) [4] ;
- ulcère gastroduodénal en évolution ;
- maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise ;
- insuffisance hépatique sévère ;
- insuffisance rénale ;
- insuffisance cardiaque sévère non contrôlée ;
- association avec le méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine et pour des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'aspirine ;
- association avec des anticoagulants oraux.

Pendant la grossesse, l'aspirine peut produire des effets indésirables chez la mère (anémie et travail prolongé) et chez le fœtus (faible poids à la naissance, augmentation de l'incidence des hémorragies intracrâniennes chez les prématurés, voire mort néonatale). L'aspirine peut être tératogène, et doit être évitée pendant la grossesse, surtout au 3e trimestre au cours duquel elle est interdite. Au-delà de la 24e SA, les AINS peuvent exposer le fœtus à une toxicité cardiopulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire). La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale, voire à une mort fœtale in utero. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.

Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens – non salicylés

Les profils d'efficacité et d'innocuité antalgiques des autres AINS en font des alternatives appropriées à l'aspirine pour le traitement des douleurs légères à modérées. La plupart des AINS sont principalement utilisés pour leurs propriétés anti-inflammatoires, mais ce sont aussi des antalgiques efficaces qui peuvent soulager une douleur associée à diverses affections oculaires. On utilise principalement les dérivés de l'acide propionique, les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) et quelques autres agents.

LES DIFFÉRENTS ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (AINS)

(Voir tableaux 17-2 à 17-6 et fig. 17-3.)

PHARMACOLOGIE DES AINS

Comme les salicylés, les AINS non salicylés produisent des effets antalgiques principalement en inhibant la cyclo-oxygénase dans les tissus lésés ou inflammatoires, ce qui permet de réduire ou

Tableau 17-2 – Dérivés de l'acide propionique.

DCI	Exemples de spécialité	Ratio COX-1/COX-2	Dose unitaire per os (mg)	Nombre de prises/jour	Posologie quotidienne
Alminoprofène	Minalfene®		300	2–3	600–900 mg
Kétoprofène	Profenid® Bi-Profenid®	8,16	50–150–200	1–3	150–300 mg
Ibuprofène	Advil® Brufen®	1,69	400	3	1,2–2,4 g
Naproxène	Apranax® Naprosyne®	1,79	250–1000	2	0,5–1,1 g
Flurbiprofène	Cebutid®	10,27	100–200	3	200–300 mg
Acide tiaprofénique	Surgam®		100	3	300–600 mg

Tableau 17-3 – Dérivés indoliques.

DCI	Exemples de spécialité	Ratio COX-1/COX-2	Dose unitaire per os (mg)	Nombre de prises/jour	Posologie quotidienne
Indométacine	Indocid®	1,78	25–75	1–3	50–150 mg
Sulindac	Arthrocine®	ND	100–200	1–2	200–400 mg

Tableau 17-4 – Dérivés oxicams.

DCI	Exemples de spécialité	Ratio COX-1/COX-2	Dose unitaire per os (mg)	Nombre de prises/jour	Posologie quotidienne
Piroxicam	Feldene®	0,79	10–20	1	20–40 mg
Ténoxicam	Tilcotil®	ND	20	1	20 mg
Méloxicam	Mobic®	0,09	7,5–15	1	7,5–15 mg

Tableau 17-5 – Autres AINS.

DCI	Exemples de spécialité	Ratio COX-1/COX-2	Dose unitaire per os (mg)	Nombre de prises/jour	Posologie quotidienne
Diclofénac	Voltarène®	0,05	25–100	1–3	75–150 mg
Acide niflumique	Nifluril®	ND	250	3	750 mg

Tableau 17-6 – AINS inhibiteurs spécifiques des COX-2.

DCI	Exemples de spécialité	Dose unitaire per os (mg)	Nombre de prises/jour	Posologie quotidienne
Célécoxib	Celebrex®	100–200	1 à 2	200–400 mg
Parécoxib	Dynastat®	40 mg (injectable)	1	40 mg
Etoricoxib	Arcoxia®	30–60	1 à 2	60–120 mg

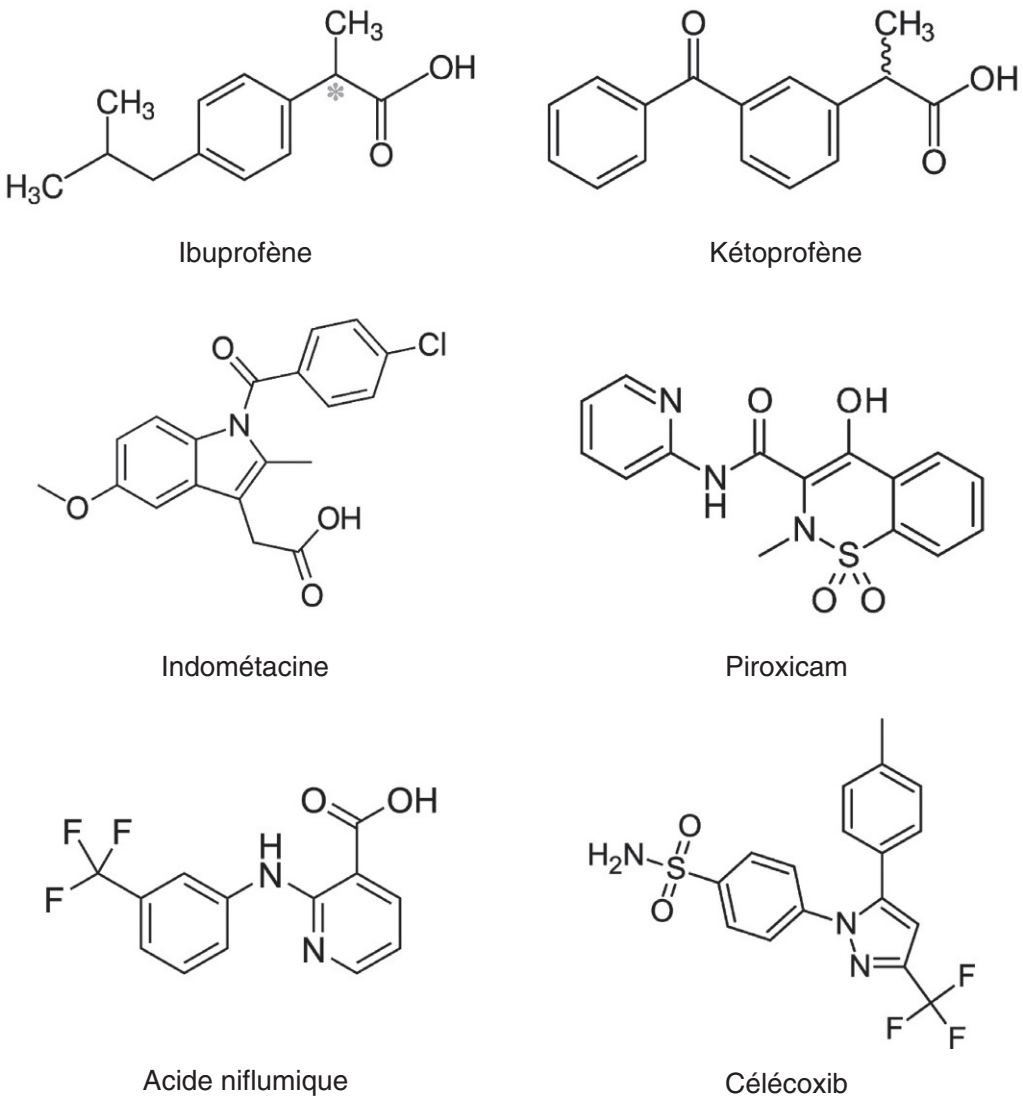


Fig. 17-3 ***Structure des principaux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).***

d'éliminer la production des médiateurs chimiques sensibilisant les nocicepteurs périphériques. L'activité antalgique des AINS non salicylés se caractérise également par un effet plafond. Leur utilisation répétée ou chronique ne provoque ni tolérance, ni dépendance.

Ces médicaments sont métabolisés par le foie et excrétés dans l'urine.

Leurs effets antalgiques sont voisins [5]. Bien que les études d'efficacité dans les affections oculaires douloureuses fassent défaut, les résultats d'autres études peuvent être utiles pour indiquer l'utilité relative de divers AINS pour le traitement des douleurs ophtalmiques.

Les dérivés de l'acide propionique (kétoprofène, ibuprofène) sont supérieurs à l'aspirine en termes d'efficacité antalgique et semblent présenter de moindres effets indésirables. En chirurgie dentaire, l'ibuprofène et le kétoprofène sont plus efficaces que 650 mg d'aspirine, et 100 mg de kétoprofène sont significativement plus efficaces que 400 mg d'ibuprofène.

UTILISATIONS CLINIQUES DES AINS

La variabilité de la réponse des patients aux AINS en termes d'efficacité et de toxicité peut être liée à des différences d'affinité de la liaison du médicament à la cyclo-oxygénase dans divers tissus. Par conséquent, aucune règle définitive ne peut être fixée pour sélectionner l'AINS le plus approprié pour un patient donné. Le choix doit être fondé sur l'expérience clinique, la préférence du patient, les antécédents, les effets indésirables et le coût. Les principales indications incluent les douleurs associées à l'inflammation, y compris les douleurs postopératoires et post-traumatiques. Les antalgiques les plus efficaces ont tendance à être ceux qui ont un début d'action rapide, de sorte que l'analgésie est obtenue dès la phase aiguë de la douleur. Bien que les AINS soient indiqués pour le soulagement de douleurs légères à modérées, leurs effets antalgiques sont souvent sous-estimés. Leur emploi est pertinent dans certaines douleurs sévères, y compris les douleurs postopératoires, et peut souvent éviter ou retarder l'utilisation d'antalgiques morphiniques. Les cliniciens doivent toutefois connaître le caractère variable de la réponse de chaque patient.

EFFETS INDÉSIRABLES DES AINS

Les effets indésirables associés aux AINS sont voisins de ceux observés avec l'aspirine. Les AINS peuvent provoquer une diminution de la capacité d'attention, une perte de mémoire à court terme, une confusion, en particulier chez des patients âgés.

Mais la préoccupation principale est focalisée sur les effets indésirables gastro-intestinaux observés tant avec les AINS qu'avec l'aspirine, même si les AINS peuvent être mieux tolérés chez certains patients qui ont présenté des effets indésirables gastro-intestinaux avec l'aspirine. Une surveillance attentive est indispensable, surtout chez les patients ayant des antécédents d'ulcère gastrique ou d'âge avancé, qui sont les plus sensibles. Des événements indésirables graves tels qu'ulcère, saignement ou même perforation de la muqueuse digestive peuvent survenir à tout moment avec ou sans symptômes précurseurs. Les patients sensibles qui nécessitent un traitement par AINS doivent recevoir les doses thérapeutiques les plus faibles possibles [6].

Plusieurs AINS, y compris l'ibuprofène, le fénoprofène, le diclofénac et le sulindac, semblent causer moins d'effets gastro-intestinaux que les autres AINS. En revanche, le piroxicam et le kétoprofène semblent présenter un risque accru de complications gastro-intestinales sévères.

La toxicité digestive est en rapport avec la sélectivité relative variable de ces médicaments pour les deux isoenzymes de la cyclo-oxygénase : COX- et COX-2. La COX-1 biosynthétise des molécules cytoprotectrices dans la muqueuse gastrique et dans le rein, alors que l'isoforme COX-2 ne semble responsable de la production de prostaglandines que lors des seules réactions inflammatoires. Malheureusement, dans la vraie vie, cette dichotomie n'est pas aussi tranchée.

Un traitement complémentaire avec des inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole, esoméprazole, lanzoprazole, pantoprazole, etc.) peut être utile pour limiter le risque de complications gastro-intestinales.

Les AINS peuvent, à l'instar de l'aspirine, inhiber la fonction plaquettaire. Cependant, contrairement à l'aspirine, qui a un effet irréversible sur les plaquettes, les AINS n'inhibent l'agrégation plaquettaire que lorsque la concentration plasmatique du médicament est élevée. Une fois le médicament éliminé, la fonction plaquettaire est restaurée.

Outre le risque d'insuffisance cardiaque congestive, les AINS peuvent également affecter la fonction rénale [7]. Les facteurs de risque d'insuffisance rénale aiguë induite par les AINS comprennent les cardiopathies et néphropathies préexistantes, la cirrhose hépatique, le lupus érythémateux systémique, le diabète sucré, l'athérosclérose, l'âge des patients et l'utilisation concomitante de diurétiques.

CONTRE-INDICATIONS DES AINS

Les contre-indications au traitement par AINS sont identiques à celles de l'aspirine. La formation d'un ulcère gastrique ou d'une érosion hémorragique est un risque sérieux [8]. Ces médicaments doivent évidemment être évités chez les patients déjà atteints d'un ulcère digestif. Le risque de complications gastro-intestinales par les AINS est augmenté même lors d'une utilisation en conjonction avec de l'aspirine prescrite à faible dose comme antiagrégant plaquettaire [9]. De plus, en raison d'une sensibilité croisée potentielle avec d'autres AINS, les AINS non salicylés ne doivent pas être administrés aux patients chez lesquels l'aspirine ou d'autres AINS ont provoqué des crises d'asthme, de rhinite, d'urticaire, un œdème de Quincke, une hypotension, un bronchospasme ou d'autres symptômes d'hypersensibilité [10]. Les opioïdes, le tramadol ou, surtout, le paracétamol constituent des alternatives pour les patients présentant une sensibilité connue ou suspectée.

Les AINS doivent être évités chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Chez les patients à risque, l'insuffisance rénale aiguë peut survenir après une dose unique de médicament. Les facteurs de risque comprennent la déshydratation, l'hypertension artérielle [11], l'insuffisance cardiaque congestive, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'âge ou la prise de diurétiques.

Les AINS, comme l'aspirine, doivent être évités pendant la grossesse, et même interdits au 3e trimestre. De même, ils doivent être évités chez les mères allaitantes, car ils sont excrétés dans le lait et peuvent présenter une toxicité cardiovasculaire chez les nouveau-nés [12].

■ PARACÉTAMOL

Le paracétamol (fig. 17-4) est l'antalgique le plus couramment utilisé. C'est souvent le médicament de première intention utilisé en automédication ou prescrit pour les douleurs légères à modérées, mais il peut aussi être utile dans les douleurs plus sévères en complément des antalgiques morphiniques. Il diffère sensiblement des AINS par sa pharmacologie et ses effets indésirables.

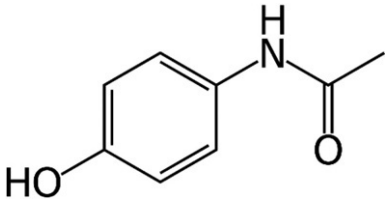


Fig. 17-4 *Structure du paracétamol.*

PHARMACOLOGIE

Le site et le mécanisme de l'action antalgique du paracétamol ne sont pas élucidés, mais son activité centrale est vraisemblable. Le paracétamol est un faible inhibiteur de la synthèse des prostaglandines [13]. Les effets antalgiques du paracétamol et de l'aspirine sont comparables, mais l'aspirine est supérieure au paracétamol pour traiter la douleur associée à l'inflammation, car le paracétamol a peu ou pas de propriétés anti-inflammatoires. Le paracétamol n'inhibe pas l'agrégation plaquettaire, n'affecte pas le temps de prothrombine, ne produit pas d'irritation gastro-intestinale et n'affecte pas la fonction rénale.

UTILISATIONS CLINIQUES

Le profil d'innocuité supérieur du paracétamol offre la possibilité d'utiliser cet antalgique plus largement que l'aspirine ou les AINS, par exemple chez les patients allergiques à l'aspirine ou chez les patients âgés. De plus, le paracétamol est dépourvu d'effets gastro-intestinaux, ce qui signifie qu'il peut être utilisé chez les patients atteints d'un ulcère digestif, de gastrite, de hernie hiatale. Il convient également aux patients présentant un risque de saignement [14]. On peut utiliser le paracétamol après une extraction de cataracte ou d'autres interventions chirurgicales. Bien que le paracétamol soit excrété dans le lait maternel à de faibles concentrations, il n'a pas effets indésirables connus chez les nourrissons, même si certains auteurs ont évoqué le risque du paracétamol comme perturbateur endocrinien, néanmoins plus faible que le risque observé avec l'ibuprofène. Lorsqu'il est utilisé à court terme à des doses thérapeutiques, il semble être sans danger quel que soit le terme de la grossesse, et il est l'antalgique de choix en cas de douleur pendant la grossesse ou l'allaitement.

Un large éventail de médicaments est disponible : comprimés, solutions injectables, etc. (tableau 17-7). La posologie habituelle pour l'adulte est de 325 à 1000 mg toutes les 6 heures. La posologie quotidienne pour un traitement à court terme de l'adulte ne doit pas dépasser 4 g. Chez l'enfant, la posologie est de 15 mg/kg toutes les 6 heures.

Tableau 17-7 – Présentations de paracétamol disponibles en France.

	Dose	Forme galénique
Paracétamol	300 mg	Sachets-doses pour solution buvable
	300 mg	Suppositoires
	500 mg	Comprimés, comprimés effervescents, gélules, sachets-doses
	1000 mg	Comprimés, comprimés effervescents, gélules, sachets-doses
	10 mg/ml	Solution injectable 50 ml, 100 ml

EFFETS INDÉSIRABLES

Lorsqu'il est utilisé selon les recommandations, le paracétamol entraîne rarement des effets indésirables significatifs. Bien que l'ingestion de 12 à 30 g soit considérée comme létale, un surdosage (> 7,5 g) peut entraîner une toxicité hépatique sévère, potentiellement critique, avec cytolyse majeure [15]. Chaque année, en France, 50 à 100 greffes hépatiques sont réalisées à la suite d'une intoxication aiguë par le paracétamol. Des lésions hépatiques peuvent survenir même aux doses recommandées, chez un patient éthylique chronique ou en cas de déficience hépatique préexistante [16]. Mais, aux doses thérapeutiques habituelles, le paracétamol est bien toléré, ne modifie pas l'agrégation plaquettaire, n'affecte pas la muqueuse gastro-intestinale, ni la fonction rénale [17].

CONTRE-INDICATIONS

Le paracétamol doit être utilisé avec une grande prudence chez les patients éthyliques ou atteints d'insuffisance hépatique, car la toxicité hépatique du paracétamol peut survenir aux doses thérapeutiques. Même une prise modérée d'alcool, associée à une prise de paracétamol, peut potentiellement conduire à une augmentation du risque de toxicité hépatique. Il faut souligner que plus de 200 médicaments commercialisés en France contiennent du paracétamol, seul ou associé à d'autres substances. Ces médicaments sont souvent utilisés en automédication pour le traitement de douleurs, de fièvre, d'allergies ou d'un état grippal. Les patients doivent être informés du risque de cumul de doses si, à cette automédication, s'additionne la prescription médicale de paracétamol.

Antalgiques opioïdes (morphiniques)

Les antalgiques morphiniques sont également appelés opiacés (terme qui qualifie ou désigne des préparations contenant de l'opium ou, par extension, des substances extraites de l'opium, comme la morphine ou la codéine) ou des opioïdes (terme qui qualifie ou désigne une substance reproduisant les effets de la morphine, qu'elle soit synthétique ou naturelle). Ces médicaments englobent les médicaments dont l'activité est à la fois agoniste et antagoniste, au niveau des récepteurs opioïdes.

Ces médicaments sont les plus efficaces pour le traitement de la douleur aiguë sévère.

Dans l'échelle de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de classement des antalgiques, les médicaments opioïdes occupent deux des trois niveaux (fig. 17-5).

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES DES OPIOÏDES

Les opioïdes produisent une antalgie en se liant à divers récepteurs opioïdes dans le cerveau, le tronc cérébral et la moelle épinière, mimant ainsi les effets des peptides opioïdes endogènes (endorphines).

Les opioïdes semblent affecter à la fois la stimulation nociceptive (douleur) et la composante émotionnelle de la détresse subjective (souffrance). Les antalgiques morphiniques sont classés en agonistes, agonistes partiels ou mixtes agonistes-antagonistes, sur la base de leur activité à l'égard des divers récepteurs

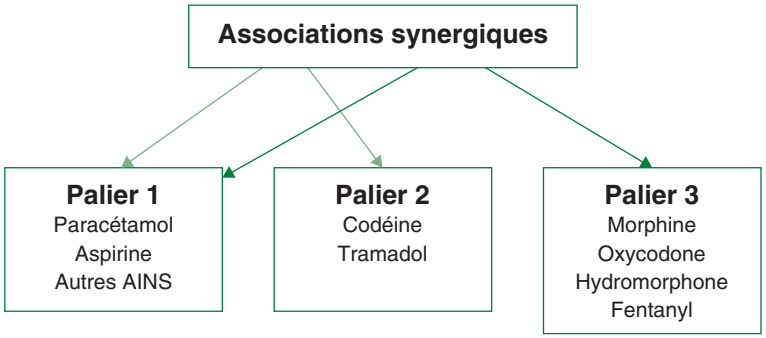


Fig. 17-5 ***Les trois niveaux de la classification des antalgiques de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).***

Tableau 17-8 – Répartition tissulaire des récepteurs d'action des opioïdes.

	Récepteur μ	Récepteur κ	Récepteur δ
Œil	Myosis	Myosis	Mydriase
Analgésie	Supraspinale ++	Spinale ++	±
Comportement	Euphorie	Sédation	Dysphorie
Ventilation	Dépression	Dépression	Stimulation

opioïdes. Le mécanisme d'action des opioïdes au niveau de leurs récepteurs centraux est très complexe, et le rôle précis des différents sous-types de récepteurs dans la modulation de la douleur reste incertain. Bien que de nombreux récepteurs opioïdes aient été identifiés, trois récepteurs principaux sont reconnus et sont désignés : mu, kappa et delta (tableau 17-8).

La plupart des antalgiques opioïdes utiles sont des agonistes agissant principalement au niveau des récepteurs μ et κ. Ils présentent les mêmes effets pharmacologiques.

Contrairement aux antalgiques non morphiniques, la plupart des opioïdes (à l'exception des agonistes/antagonistes comme la buprénorphine qui n'a plus d'indications dans le traitement de la douleur non cancéreuse et de la codéine dont l'effet plafond est probablement lié à l'épuisement des capacités des cytochromes de la transformer en morphine) n'ont généralement pas d'effet plafond. Ainsi, pour la plupart des opioïdes, une augmentation de la posologie permet d'obtenir une analgésie supplémentaire ; le principal facteur qui limite la posologie est généralement la survenue d'effets indésirables. Cependant, certains patients peuvent développer une tolérance aux effets antalgiques d'un opioïde. Dans ce cas, un autre opioïde peut être introduit pour obtenir un bon soulagement de la douleur.

La morphine est l'opioïde standard vis-à-vis duquel les autres antalgiques morphiniques sont comparés [18].

Les effets indésirables potentiels des opioïdes, cependant, avec le potentiel d'abus et de dépendance qui les caractérise, les rendent généralement impropres à une utilisation au long cours pour des douleurs non cancéreuses.

À noter que l'examen ophtalmologique est plus difficile chez un patient présentant des pupilles myotiques bilatérales. L'ophtalmologiste ne doit pas perdre de vue que, parmi les étiologies possibles de ce symptôme, figurent la consommation, l'abus ou le surdosage d'opiacés (administration chronique). En effet, les médicaments morphiniques tels que l'héroïne, le fentanyl, la codéine, la méthadone et la morphine stimulent le système nerveux autonome parasympathique [19]. Le praticien doit donc être vigilant à l'égard d'une pression de la part d'un patient pouvant motiver la prescription injustifiée d'un opioïde.

PRINCIPAUX OPIOÏDES

La description des effets antalgiques de chacun de ces médicaments n'est qu'une évaluation approximative, et l'activité pharmacologique peut varier considérablement entre les patients et en fonction de la sensibilité individuelle des récepteurs opioïdes ainsi que de l'efficacité du métabolisme et de l'élimination de ces médicaments (fig. 17-6, tableaux 17-9 et 17-10).

CODÉINE

La codéine est un antalgique du palier 2. Elle est généralement administrée en association avec le paracétamol. C'est un promédicament de la morphine. La transformation métabolique de la codéine en morphine dépend du système des cytochromes P-450. Les patients déficients en cytochrome P-450 (CYP2D6 ; jusqu'à 10 % des Caucasiens) sont peu « réceptifs » à l'égard de l'efficacité antalgique de la codéine. Ses effets se produisent 20 minutes après l'ingestion orale et peuvent atteindre un maximum au bout de 60 à 120 minutes. Compte tenu du potentiel de dépendance faible lorsqu'elle est utilisée aux doses recommandées pour le traitement de la douleur oculaire aiguë, la codéine a gagné un statut d'antalgique majeur (palier 2 de l'échelle de l'OMS) (tableaux 17-11 et 17-12).

Cependant, la codéine est à l'origine de sédation et entraîne une incidence élevée d'effets gastro-intestinaux (constipation). Elle semble également avoir un effet plafond ; l'augmentation de sa posologie apporte peu d'analgésie supplémentaire, mais augmente considérablement l'incidence des effets indésirables.

TRAMADOL

Le tramadol est également un antalgique du palier 2 de l'OMS (tableau 17-13). C'est un analogue synthétique à action centrale de la codéine qui se lie aux récepteurs opioïdes μ et inhibe la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine [20]. Ce médicament est indiqué dans le traitement des douleurs modérées, l'analgésie commençant dans l'heure qui suit la prise orale.

Les effets indésirables courants du tramadol comprennent les étourdissements, les nausées, la bouche sèche et la sédation ; cependant, le potentiel d'abus ou de dépendance semble être

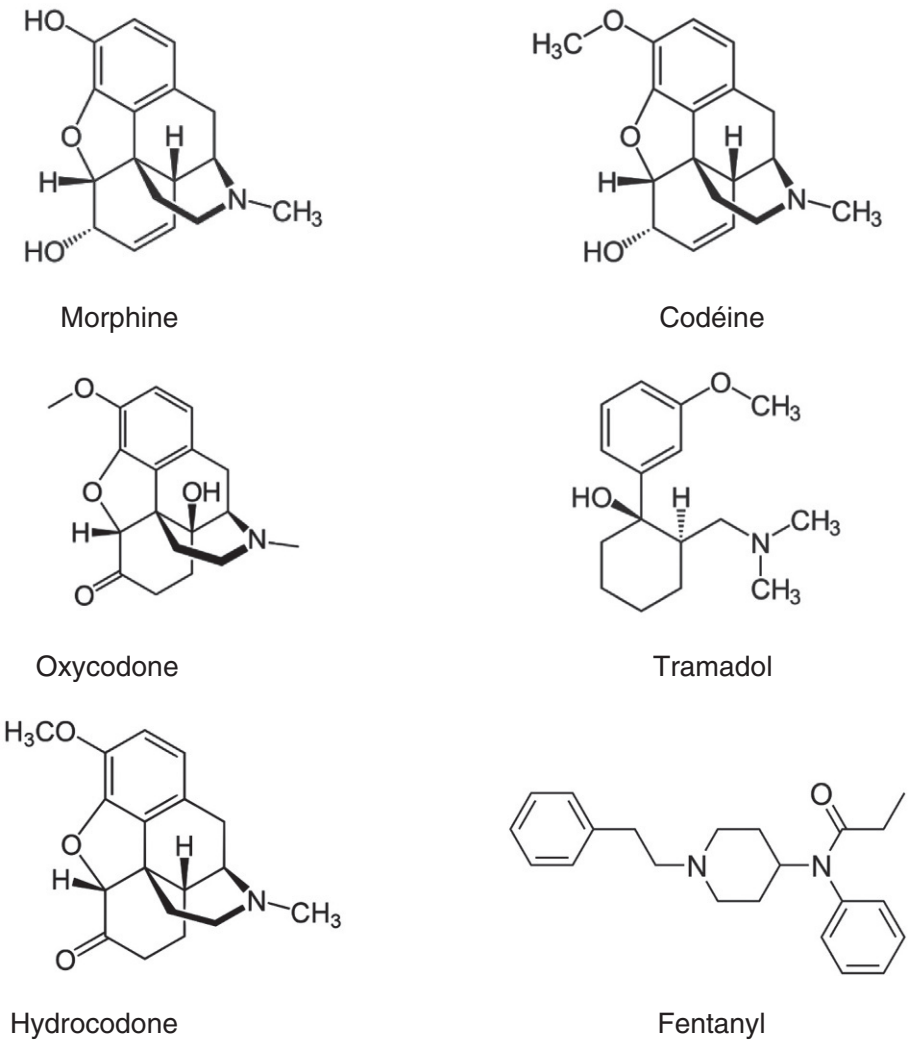


Fig. 17-6 ***Structure des principaux opioïdes.***

Tableau 17-9 – Puissance relative des opioïdes*.

	Voie d'administration	Facteur de multiplication
Morphine	Orale	1
	Parentérale	3
Codéine	Orale	0,15
	Parentérale	0,23
Fentanyl	Parentérale	300
Hydromorphone	Orale	4
	Parentérale	20
Oxycodone	Orale	1,5
	Parentérale	3
Tramadol	Orale	0,25
	Parentérale	0,3

* La puissance est habituellement décrite par rapport à la morphine : à dose identique, la codéine orale est 6 fois moins puissante que la morphine, le fentanyl est 300 fois plus antalgique, etc.

faible, et des complications graves n'ont pas été signalées. Parce que le tramadol empêche la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine, il doit être utilisé avec extrême prudence chez les patients recevant un inhibiteur de la monoamine oxydase. De même, le tramadol est contre-indiqué chez les patients qui sont en situation d'éthylisme aigu ou qui reçoivent un médicament dépresseur du SNC, ou chez les patients présentant des troubles rénaux ou une insuffisance hépatique. En raison de sa moindre efficacité par rapport aux antalgiques opioïdes et de l'absence d'avantage clair concernant sa sécurité d'emploi, le tramadol peut ne pas être un antalgique de premier choix [21].

MORPHINE

La morphine, antalgique du palier 3 de l'OMS, est le principal alcaloïde de l'opium (tableau 17-14). Elle est disponible sous forme de comprimés ou gélules à libération immédiate ou prolongée et sous forme injectable. Elle est réservée au traitement des douleurs sévères aiguës ou chroniques. Dans les douleurs aiguës, l'utilisation de la forme injectable ou de formes orales à libération immédiate s'impose. En revanche, dans les douleurs chroniques, la règle consiste à administrer des formes à libération prolongée, quitte, lors d'accès douloureux, à administrer des interdoses correspondant à environ 10 % de la dose totale

quotidienne. La morphine est dotée d'une action analgésique dose-dépendante. Elle peut agir sur le comportement psychomoteur et provoquer, selon les doses et le terrain, sédation ou excitation.

La morphine exerce sur les centres respiratoires et de la toux, dès les doses thérapeutiques, une action dépressive. Les effets dépresseurs respiratoires de la morphine s'atténuent en cas d'administration chronique d'une dose inchangée. La morphine provoque un myosis, même dans l'obscurité totale. Un myosis en tête d'épingle est un signe de surdosage en opioïde, mais n'est pas pathognomonique (par exemple une lésion du tronc cérébral d'origine hémorragique ou ischémique peut provoquer le même symptôme). Une mydriase importante plutôt qu'un myosis peut être observée en cas d'hypoxie dans le cadre d'un surdosage en morphine.

La morphine présente également des propriétés émétisantes.

La morphine est métabolisée par le foie en dérivés glycurono-conjugués qui s'accumulent en cas d'insuffisance rénale et peuvent amplifier la toxicité intrinsèque de la morphine.

Il faut également être vigilant à l'égard du risque de développement d'une dépendance ou d'une tolérance physique et/ou psychologique. Plus l'utilisation du médicament est longue, plus le risque augmente.

Tableau 17-10 – Propriétés pharmacologiques de quelques opioïdes.

Médicament	Analgésie	Sédation	Nausées	Constipation	Euphorie
Morphine	+++	++	++	++	++
Codéine	+	++	++	++	+
Hydrocodone	++	+	+	+	++
Oxycodone	+++	++	+	+	+++

Tableau 17-11 – Présentations d'associations de paracétamol + codéine ou tramadol.

	Dose	Association	Dose	Forme galénique
Paracétamol	200 mg	Codéine	30 mg	Comprimés
	300 mg		25 mg	Comprimés
	400 mg		20 mg	Comprimés
	400 mg		25 mg	Comprimés (Lindilane®)
	400 mg		60 mg	Comprimés, gélules, comprimés effervescents (Codoliprane®)
	500 mg		20 mg	Comprimés, gélules, comprimés effervescents (Dafalgan Codéine®)
	500 mg		30 mg	Comprimés, gélules, comprimés effervescents (Codoliprane®)
	600 mg		50 mg	Comprimés, gélules, comprimés effervescents (Codoliprane®)
	325 mg	Tramadol	37,5 mg	Comprimés (Klipal®, Zaldiar®)

Tableau 17-12 – Présentations d'associations d'ibuprofène + codéine.

	Dose		Dose	Forme galénique
Ibuprofène	200 mg	Codéine	30 mg	Comprimés (Antarene Codéine®)
	400 mg		60 mg	Comprimés (Antarene Codéine®)

Tableau 17-13 – Présentations de tramadol disponibles en France.

	Dose	Forme galénique
Tramadol	50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg	Gélules (Topalgic, Zamudol)
Tramadol	100 mg/ml	Solution buvable
Tramadol	100 mg	Solution injectable

Tableau 17-14 – Présentations d'opioïdes de palier 3 disponibles en France.

Molécule	Dose	Forme galénique
Oxycodone	10 mg/ml	Solution injectable ampoules 1 ml, 2 ml, 20 ml
	50 mg/ml	Solution injectable ampoules 1 ml, 4 ml, 10 ml
	10 mg/ml	Solution buvable
	5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg	Gélules, comprimés, comprimés orodispersibles (Oxycontin®, Oxynormoro®)
Hydromorphone	4 mg, 8 mg, 16 mg, 24 mg	Gélules LP (Sophidone®)
Morphine	5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg	Comprimés, gélules à libération immédiate (Actiskenan®, Sevredol®)
	10 mg/5 ml – 20 mg/1 ml – 100 mg/5 ml	Solution buvable (Oramorph®)
	10 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg, 200 mg	Comprimés LP, gélules à libération prolongée (Moscontin®, Skenan LP®)
	10 mg/ml, 20 mg/ml, 40 mg/ml, 50 mg/ml	Solution injectable, ampoules de 1 ml, 5 ml, 10 ml
Fentanyl	12 µg/h, 25 µg/h, 50 µg/h, 75 µg/h, 100 µg/h,	Dispositifs transdermiques (Durogesic®)
	100 µg, 200 µg, 300 µg, 400 µg, 600 µg, 800 µg,	Comprimés sublinguaux (Abstral®)
	50 µg/dose, 100 µg/dose, 200 µg/dose,	Pulvérisations nasales (Instanyl®)

La morphine diminue le tonus et le péristaltisme des fibres longitudinales et augmente le tonus des fibres circulaires, ce qui provoque un spasme des sphincters : pylore, valvule iléocæcale, sphincter anal, sphincter d'Oddi, sphincter vésical.

OXYCODONE

L'oxycodone, antalgique du palier 3, est, chimiquement, un congénère de la codéine, mais semble être 10 à 12 fois plus puissante que cette dernière. Lorsqu'elle est prise par voie orale, l'oxycodone est aussi puissante que la morphine administrée par voie parentérale ; comme la codéine, elle conserve cette puissance d'action lorsqu'elle est administrée par voie orale. Malheureusement, sa puissance addictive par voie orale est très élevée.

Quand elle est comparée à la codéine ou à la morphine, l'oxycodone peut présenter une moindre incidence d'effets indésirables somatiques, mais elle est à l'origine d'une sensation d'euphorie, ce qui explique son potentiel d'abus très élevé. On considère que cet effet est à l'origine d'une véritable épidémie de toxicomanie aux opiacés aux États-Unis. C'est pour cette raison qu'en France l'oxycodone n'est pas disponible en association avec le paracétamol.

HYDROCODONE

L'hydrocodone, un autre congénère de la codéine, est environ 6 fois plus puissante que la codéine.

Cet agent semble causer moins de constipation et moins de sédation que la codéine. Il a été suggéré que l'hydrocodone pourrait produire plus d'euphorie que la codéine, mais cet effet a n'a pas été prouvée dans les études cliniques.

FENTANYL

Le fentanyl est un analgésique opioïde qui interagit principalement sur les récepteurs aux opioïdes µ (voir tableau 17-14).

Ses principaux effets thérapeutiques sont une analgésie et une sédation. La grande liposolubilité de la molécule explique sa capacité de traverser aisément les membranes biologiques, en particulier muqueuses, ce qui explique son emploi par des voies utilisant les muqueuses nasale et buccale, mais aussi la peau.

UTILISATION CLINIQUE

De nombreux cliniciens sont réticents à prescrire des antalgiques morphiniques en raison du risque perçu de dépendance iatrogène. À certains égards, ils peuvent avoir raison si toutes les ressources des autres médicaments n'ont pas été épuisées. Ainsi, le kétoprofène à des doses de 50 et 150 mg a été comparé à l'antalgie procurée par 650 mg de paracétamol associés à 60 mg de codéine dans le cadre de douleurs postopératoires modérées à sévères. Les résultats suggèrent que le kétoprofène pourrait avoir un effet antalgique supérieur et une durée d'analgésie plus longue par rapport à l'association paracétamol-codéine. Cependant, l'utilisation à court terme des opioïdes pour la prise en charge d'une douleur aiguë chez les patients sans antécédent de dépendance entraîne rarement une addiction. Les antalgiques opioïdes sont généralement sans danger pour le traitement à court terme des douleurs oculaires tant que l'utilisation est appropriée et rationnelle.

Les opioïdes peuvent être plus efficaces et plus sûrs chez certains patients présentant des contre-indications aux AINS (par exemple les patients souffrant d'insuffisance rénale ou d'ulcère gastroduodénal). En ambulatoire, la voie orale est préférée en raison de la commodité de son emploi. Dans le traitement des douleurs aigues sévères, le maximum de l'effet antalgique survient généralement après 1,5 à 2 heures. L'adjonction d'un médicament à action périphérique, tel qu'un AINS, à l'opioïde permet de renforcer l'efficacité antalgique par effet additif ou synergique. L'augmentation de la dose de l'opiacé peut améliorer l'analgésie, mais souvent au prix d'une augmentation substantielle des effets indésirables. Ainsi, la plupart des antalgiques opioïdes de palier 2 de l'OMS ne sont couramment utilisés qu'en association avec un antalgique non morphinique.

Les études sur les effets des opioïdes en chirurgie ophtalmique remontent aux années 1960. Le fentanyl et la morphine ont été évalués comme des compléments de l'anesthésie dans des études randomisées sur la douleur postopératoire et se sont avérés avoir une efficacité variable. Trois études ont évalué l'utilisation du fentanyl par rapport au bloc sous-ténonien au moyen d'anesthésiques locaux chez l'enfant. L'utilisation du fentanyl intraveineux (IV) offre des résultats similaires au bloc sous-ténonien pour le contrôle de la douleur 2 heures après la chirurgie du strabisme.

Chez les enfants subissant une chirurgie du strabisme, l'utilisation de la morphine par voie intraveineuse a été évaluée dans deux études. Aucune différence dans l'évaluation de la douleur jusqu'à la sortie n'a été constatée par rapport au diclofénac

rectal. La lidocaïne péribulbaire seule a été comparée à la lidocaïne péribulbaire plus morphine pour la chirurgie du ptérygion chez l'adulte. Alors que les scores de douleur à 24 heures après l'opération étaient significativement plus faibles dans le groupe morphine, les deux interventions ont entraîné des niveaux de sédation similaires avec la même proportion d'effets indésirables [22].

L'utilisation de fentanyl par voie intraveineuse favorise une bonne antalgie pendant les 24 heures suivant la chirurgie de la cataracte [23]. C'est également le cas pour la chirurgie vitréorétinienne [24]. Les opioïdes, tels que l'oxycodone et le tramadol, ont été étudiés chez l'adulte dans le cadre postopératoire d'une chirurgie rétinienne. L'oxycodone à libération contrôlée a significativement surpassé le tramadol/métamizol intraveineux chez les patients adultes au cours des 24 premières heures après la chirurgie, avec moins d'effets indésirables et une plus grande satisfaction globale des patients [25].

■ PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES

Lorsqu'un traitement antalgique opioïde est instauré, les patients doivent être informés de différents risques :

- une somnolence, des étourdissements, une vision floue ou une diplopie peuvent se produire. Les patients doivent être prudents lorsqu'ils conduisent ou effectuent des tâches nécessitant de la vigilance ;
- alcool, relaxants musculaires ou autres dépresseurs du SNC doivent être évités car ils peuvent aggraver la sédation induite par les opioïdes ;
- les nausées, les vomissements et la constipation sont des effets indésirables habituels, qu'il est possible de gérer au moyen de traitements symptomatiques, notamment des laxatifs osmotiques ;
- en cas de troubles gastro-intestinaux, le médicament peut être pris avec de la nourriture pour diminuer l'irritation gastro-intestinale ;
- des difficultés respiratoires ou un essoufflement peuvent survenir ;
- palpitations, modifications du pouls et de la tension artérielle, et syncope peuvent intervenir.

Si les doses doivent être adaptées aux besoins des patients, il faut reconnaître que les antalgiques opioïdes sont couramment prescrits à des doses trop faibles et à des intervalles sont trop longs pour obtenir un véritable soulagement de la douleur. Les opioïdes devraient être réévalués en termes d'efficacité et de toxicité chaque fois que nécessaire et le régime thérapeutique doit être, le cas échéant, modifié en conséquence. Les patients sont les meilleurs juges de l'efficacité d'un antalgique, et les prescripteurs doivent rester flexibles dans la demande des patients, tout en prenant garde à ne pas encourager l'installation d'un besoin addictif.

■ EFFETS INDÉSIRABLES

L'activité pharmacologique des opioïdes est complexe et peut entraîner, selon les doses et le contexte thérapeutique, une dépression ou une stimulation du SNC. Il est difficile de prévoir les effets indésirables dans des conditions données.

Ces effets indésirables sont généralement bénins et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement opioïde. Les plus fréquemment rencontrés comprennent étourdissements, sédation, nausées, vomissements, constipation et dépression respiratoire. Ces symptômes surviennent plus souvent chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques.

Bien que les antalgiques opioïdes puissent produire des troubles de l'humeur (euphorie) chez certains patients ou une sédation chez d'autres, l'effet indésirable le plus fréquent est la dépression du SNC se manifestant par de la somnolence. On peut réduire la sédation ou la somnolence en diminuant la posologie de l'antalgique et en diminuant l'intervalle entre les prises. On doit prendre en compte le fait que l'effet sédatif des antalgiques opioïdes s'additionne avec les effets sédatifs des hypnotiques, de l'alcool, de certains psychotropes, tranquillisant, antidépresseurs, antipsychotiques, etc. Ces agents dépresseurs doivent être évités lorsque des opioïdes sont prescrits.

L'incidence des nausées et des vomissements induits par les opioïdes est nettement augmentée chez les patients ambulatoires. Les nausées et les vomissements peuvent être traités avec de l'hydroxyzine ou une phénothiazine anti-émétique. Un corticoïde par voie générale peut également avoir des effets bénéfiques.

Les opioïdes inhibent la motilité du tractus intestinal, ce qui peut provoquer la constipation. C'est l'un des effets indésirables les plus courants avec les antalgiques morphiniques. Si la constipation devient problématique, elle peut souvent être soulagée par un régime diététique riche en fibres, une hydratation importante et par l'emploi de laxatifs doux (Macrogol®).

L'effet indésirable le plus sévère des opioïdes est la dépression respiratoire. Les agonistes morphiniques sont dépresseurs du centre respiratoire du tronc cérébral et modifient ainsi le volume respiratoire, la fréquence respiratoire et la réactivité au CO_2. Lorsqu'ils sont utilisés à doses thérapeutiques adaptées, les opioïdes produisent des degrés équivalents de dépression respiratoire. Il est rare que des doses thérapeutiques d'opioïdes conduisent à une dépression respiratoire significative chez des sujets en bonne santé. Les opioïdes doivent être utilisés avec prudence, cependant, chez les patients atteints de maladie pulmonaire, en particulier les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Certains médicaments opiacés comme la pentazocine, le propoxyphène ou la péthidine ont été retirés du marché français en raison d'effets indésirables ne justifiant pas leur maintien.

■ CONTRE-INDICATIONS

Les antalgiques opioïdes sont contre-indiqués chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité aux morphiniques, car il existe un risque de sensibilité croisée entre les différents opioïdes. Les réactions allergiques avérées aux opioïdes sont rares et se présentent, cliniquement, sous la forme d'urticaire, d'éruptions cutanées, etc.

Les opioïdes sont également contre-indiqués chez les patients atteints d'asthme bronchique et chez les patients atteints de BPCO.

Les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique méritent une attention toute particulière en raison du risque d'accumulation de métabolites toxiques [26].

L'innocuité absolue des antalgiques morphiniques pendant la grossesse n'a pas été établie chez l'homme, mais une certaine association entre les anomalies congénitales et l'exposition à la codéine au cours du 1er trimestre a été signalée. Cependant, certains auteurs recommandent la codéine et le paracétamol comme médicaments de choix pour le traitement de migraines pendant la grossesse. En cas de prise tardive pendant la grossesse, les opioïdes peuvent provoquer un syndrome de sevrage et des troubles respiratoires à type de dépression chez le nouveau-né. La plupart des antalgiques opioïdes apparaissent en petites quantités dans le lait maternel, mais les effets des

médicaments chez les nourrissons semblent être insignifiants. Si possible, l'allaitement doit être différé d'au moins 4 à 6 heures après la prise d'antalgiques opioïdes.

Stratégies générales de traitement de la douleur

Les lignes directrices suivantes servent de base générale pour une approche rationnelle du traitement antalgique pour la plupart des patients présentant une douleur oculaire aiguë :

- un diagnostic complet doit être posé et des traitements de fond de l'atteinte oculaire doivent être initialement mis en place ;
- l'expérience de la douleur est éminemment variable d'un patient à l'autre, et donc la capacité de chaque patient de supporter la douleur varie considérablement. Ainsi, le traitement antalgique doit être adapté en fonction de la gravité de la douleur ;
- un historique médical et pharmaceutique complet est essentiel pour mettre au jour d'éventuelles contre-indications aux divers antalgiques, comme les maladies systémiques préexistantes, les allergies, les interactions médicamenteuses potentielles ou la grossesse ;
- la douleur doit être traitée par les moyens les plus simples et les plus sûrs offrant un maximum de confort pour le patient ;
- le traitement antalgique doit être prescrit sur une période de 24 heures afin d'éviter ou de minimiser le retour de la douleur ;
- lorsque les patients peuvent avaler, la voie d'administration orale est privilégiée en raison de sa simplicité, de son efficacité et de sa commodité ;
- l'utilisation d'antalgiques de palier 1 de l'OMS (paracétamol ou ibuprofène) est la première étape de la prescription, sauf si la douleur est d'emblée sévère et nécessite des médicaments de paliers 2 ou 3 de l'OMS ;
- les antalgiques opioïdes doivent être utilisés avec discernement, sans être refusés si des médicaments non opioïdes s'avèrent inefficaces. Il est prudent d'envisager un traitement antalgique par étapes et d'en informer le patient. Un changement de médicament n'est pas le signe d'un échec.

Les AINS, généralement l'ibuprofène ou le paracétamol, peuvent être utilisés initialement pour les douleurs légères à modérées, et les opioïdes doivent être réservés au traitement des douleurs modérées à intenses.

Cette approche est cliniquement efficace, réduit l'incidence et la gravité des effets indésirables, et est généralement acceptée et bien tolérée par la plupart des patients. Par exemple, un antalgique non opioïde (400 mg d'ibuprofène ou 1000 mg de paracétamol, 3 fois par jour) peut être un point de départ pour la prise en charge d'une douleur aiguë.

Les AINS (ibuprofène, kétoprofène) offrent souvent une meilleure antalgie que l'aspirine ou le paracétamol. Mais de nombreuses précautions doivent entourer la prescription de ces médicaments.

Si une antalgie supplémentaire est nécessaire parce que la réponse aux antalgiques non morphiniques est insuffisante, un opioïde comme la codéine, le tramadol ou la morphine peut être envisagé. Divers adjuvants et/ou diverses procédures peuvent être utilisés pour renforcer l'effet antalgique du médicament opioïde ou non.

Dans la pratique ophtalmologique, le traitement d'un traumatisme aigu peut impliquer un patch de pression, un bandage, des lentilles de contact, des compresses froides, des cycloplégiques, ou diverses combinaisons de ces modalités selon les besoins du traitement des abrasions cornéennes, des corps étrangers ou de l'uvéite antérieure. Ces stratégies peuvent avoir un véritable intérêt antalgique et peuvent être extrêmement utiles pour améliorer les performances des médicaments antalgiques. De plus, la caféine administrée par voie orale peut être efficace non seulement pour améliorer l'antalgie, mais aussi pour surmonter la somnolence et la sédation associées aux opioïdes.

Les anesthésiques topiques continus ou au long cours ne doivent jamais être utilisés pour augmenter l'efficacité des médicaments antalgiques. Les risques de complications locales dépassent de loin les avantages de l'administration non supervisée d'anesthésiques topiques.

TRAITEMENT DES DOULEURS NEUROPATHIQUES CORNÉENNES

La douleur neuropathique cornéenne (DNC ; également appelée névralgie cornéenne) est une entité mal définie. Elle peut être perçue comme une douleur, un inconfort, une sensation de brûlure, une irritation, autant de symptômes qui peuvent s'ajouter à d'autres syndromes tels que la sécheresse oculaire. La stratégie de prise en charge des patients atteints de DNC nécessite une différenciation des sources de douleurs périphériques, mixtes et centrales. Plusieurs approches thérapeutiques ont été évaluées.

TRAITEMENT NEURORÉGÉNÉRATIF

Il a été démontré que des stratégies thérapeutiques ciblant la régénération neuronale atténuaient les symptômes des patients. La justification de cette approche est fondée sur des modèles précliniques et l'utilisation de facteurs neurotrophiques, en particulier le facteur de croissance des nerfs (*nerve growth factor* [NGF]). Le NGF diminue l'allodynie et l'hyperalgésie en réduisant l'astrocytose réactive et la modulation gliale. Un bénéfice important est obtenu avec l'utilisation du collyre de sérum autologue [27] ou, mieux, le collyre de sérum de sang de cordon, riche en NGF et IGF-1, chez les patients atteints de kératopathie neurotrophique, alors que les approches thérapeutiques traditionnelles, comme les substituts lacrymaux, échouent. Bien que la concentration de 20 % soit la plus couramment utilisée, aucune normalisation, ni aucun essai clinique randomisé ne permettent de valider la dilution de ce collyre. Mais diverses études ont rapporté l'efficacité de ce collyre pour le traitement des DNC [28].

TRAITEMENT ANTI-INFLAMMATOIRE

La physiopathologie des DNC implique la prise en compte des lésions des nerfs périphériques (traumatisme direct, inflammation, phénomène toxique) entraînant la libération de neuropeptides pro-inflammatoires et de cytokines à partir, respectivement, des nerfs lésés et des nerfs sains environnants [29]. L'inflammation chronique peut diminuer la croissance des neurites et augmenter l'afflux de calcium à travers les membranes cellulaires, provoquant une dégénérescence axonale. Ainsi, le rôle critique de l'inflammation dans la physiopathologie des DNC justifie l'utilisation d'un traitement anti-inflammatoire en raison de son mécanisme d'action inhibiteur sur la synthèse des cytokines, des prostaglandines et des leucotriènes, ainsi que

de l'inhibition de la migration des leucocytes. Dans ce cadre, les préparations sans conservateurs (sans chlorure de benzalkonium) telles que la méthylprednisolone à 1 % sont préférables, car les propriétés pro-inflammatoires du conservateur peuvent être délétères [30].

RÉHABILITATION DE LA SURFACE OCULAIRE ET PRISE EN CHARGE DES COMORBIDITÉS

Un traitement palliatif incluant la lubrification de la surface oculaire peut apporter un soulagement supplémentaire à court terme : la lubrification permet une diminution de l'osmolarité des larmes et une dilution des médiateurs pro-inflammatoires. Les approches réduisant l'évaporation peuvent être bénéfiques. Outre les lubrifiants, on peut traiter le dysfonctionnement concomitant des glandes de Meibomius au moyen de compresses chaudes et d'un massage des paupières. En améliorant la stabilité du film lacrymal et en réduisant l'inflammation, ces agents peuvent agir comme traitement d'appoint dans les DNC. De plus, le traitement des comorbidités, des allergies oculaires et du conjonctivochalasis constitue autant d'éléments permettant d'atténuer les symptômes.

MEMBRANE AMNIOTIQUE CRYOCONSERVÉE

Il a été démontré que la membrane amniotique a des effets anti-inflammatoires, antifibrotiques et neurotrophiques à la surface oculaire [31]. Elle est généralement bien tolérée, ce qui entraîne un soulagement symptomatique.

TRAITEMENTS DE LA DOULEUR NEUROPATHIQUE CORNÉENNE AU MOYEN DE MÉDICAMENTS ADMINISTRÉS PAR VOIE SYSTÉMIQUE

Les DNC peuvent ne pas répondre à une approche thérapeutique locale. Un traitement systémique peut alors se révéler indispensable pour soulager la douleur [32]. L'utilisation de ces traitements est légitimée par les résultats obtenus dans les névralgies post-zostériennes ou d'autres douleurs neuropathiques [33]. Une combinaison thérapeutique peut être nécessaire.

Antidépresseurs tricycliques

Les antidépresseurs tricycliques sont utilisés efficacement dans le traitement des douleurs neuropathiques [34]. Ils exercent leur action en inhibant la recapture présynaptique de la sérotonine et de la noradrénaline, ainsi qu'en bloquant les canaux cholinergiques, histaminergiques et sodiques. L'efficacité clinique de 25 à 150 mg d'amitriptyline par jour a été démontrée avec une réduction significative de la douleur chez 66 % des patients en 3 semaines. Les effets indésirables courants comprennent la bouche sèche, la constipation et la sédation.

Anticonvulsivants

La carbamazépine est un inhibiteur des canaux sodiques couramment utilisé pour le traitement de la névralgie du trijumeau [35]. Les recommandations sont fondées sur les résultats de diverses études contrôlées durant lesquelles les patients sont traités par 300 à 2400 mg/jour avec des paliers posologiques successifs. La supériorité de la carbamazépine a été démontrée. Les effets indésirables les plus courants sont la somnolence, les maux de tête et les étourdissements. Une fois la réponse obtenue, la dose peut être réduite à une dose efficace minimale.

Naltrexone

C'est un antagoniste des opioïdes pour les récepteurs opioïdes μ et κ. La naltrexone à faible dose (3 à 5 mg) a été utilisée (hors AMM) efficacement comme traitement de douleurs neuropathiques chroniques [36].

Tramadol

Le tramadol est un agoniste opioïde μ faible en plus d'être un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine [37]. Les opioïdes se sont avérés supérieurs au placebo pour réduire l'intensité de la douleur neuropathique. La posologie du tramadol est de 50 mg une ou deux fois par jour avec une augmentation progressive jusqu'à une dose maximale de 400 mg par jour.

Gabapentine et prégabaline

Ce sont des ligands du canal calcique α 2-δ, utilisés initialement comme anticonvulsivants, mais dont l'emploi dans le traitement des diverses douleurs neuropathiques a été validé par diverses études cliniques [38]. Dans les douleurs post-zostériennes, la prégabaline (300 à 600 mg/jour) a diminué la douleur à court terme [39]. Les effets indésirables, fréquents, comprennent les vertiges, la somnolence, la bouche sèche et la constipation.

Inhibiteurs de la sérotonine

La duloxétine et la venlafaxine sont des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine possédant à la fois des propriétés antidépressives et antalgiques centrales. Leur double mécanisme d'action a été étudié dans plusieurs essais cliniques sur les polyneuropathies douloureuses [40].

Bloqueur des canaux sodiques

La mexilétine, un inhibiteur des canaux sodiques, agent anesthésique local actif par voie orale, est structurellement apparentée à la lidocaïne et prescrite comme traitement de deuxième ou troisième ligne pour les douleurs neuropathiques [41].

Changements de style de vie

Des preuves précliniques et cliniques suggèrent l'efficacité des exercices de cardio-training dans le soulagement de la douleur par l'inhibition des voies de la douleur modifiant la perception de la douleur, et entraînant une amélioration de l'allodynie et de l'hyperalgésie [42]. L'effet anti-inflammatoire de l'exercice physique après une lésion nerveuse a pu être démontré. Ont également été évoquées des stratégies d'intervention nutritionnelle, telles que l'augmentation du rapport entre les acides gras oméga-3 et oméga-6, susceptible de réguler l'inflammation [43].

Les médicaments topiques utilisés dans les douleurs neuropathiques cornéennes sont indiqués dans le tableau 17-15 ; ceux utilisables pour le traitement des douleurs neuropathiques cornéennes en cas d'échec des traitements par AINS, paracétamol ou opioïdes, dans le tableau 17-16.

■ ANTALGIQUES CHEZ L'ENFANT

Bien que de nombreux antalgiques soient disponibles, peu d'antalgiques opioïdes ou non sont utilisables chez l'enfant [44].

Tableau 17-15 – Médicaments topiques utilisés dans les douleurs neuropathiques cornéennes.

Agent topique	Mécanisme d'action	Pathologie	Efficacité, niveau de preuve
Collyre de sérum autologue 20 %	Facteurs neurotrophiques : NGF, substance P, facteur de croissance analogue à l'insuline-1	Nerfs et cellules épithéliales lésés	Niveau de preuve moyen
Corticoïdes	Anti-inflammatoire Inhibition de la migration des leucocytes, de la synthèse des cytokines, des prostaglandines et des leucotriènes	Inflammation de la surface oculaire	Niveau de preuve élevé
Membrane amniotique cryoconservée	Anti-inflammatoire, neurotrophique	Inflammation de la surface oculaire	Niveau de preuve moyen
Lentille de contact, lentille sclérale	Effet protecteur contre les déclencheurs environnementaux	Lésion de la surface oculaire	Niveau de preuve moyen
Larmes artificielles (émulsions sans conservateur)	Diminution de l'osmolalité lacrymale – dilution Mécanisme de protection dans la sécheresse oculaire par évaporation	Maladie de la surface oculaire	Niveau de preuve élevé

Tableau 17-16 – Médicaments utilisables pour le traitement des douleurs neuropathiques cornéennes en cas d'échec des traitements par AINS, paracétamol, ou opioïdes.

Médicaments (classe)	Mécanisme d'action	Posologie initiale	Posologie maximale	Effets indésirables	Précautions et contre-indications
Agents de première ligne					
Antidépresseurs tricycliques Nortriptyline, désipramine	Inhibition de la recapture de monoamines, blocage des canaux sodiques et effets anticholinergiques	10–25 mg au coucher	100 mg au coucher	Bouche sèche, constipation, somnolence, effets anticholinergiques, prise de poids	Maladie cardiaque, adénome prostatique et troubles épileptiques De fortes doses doivent être évitées chez les adultes > 65 ans
Carbamazépine (anticonvulsivant)	Bloqueur de canal sodique	200 mg par jour	400–800 mg/j, en 2–3 doses	Hyponatrémie, somnolence, maux de tête, vertiges, éruptions cutanées et nausées	Utilisation concomitante d'inhibiteurs de la MAO, maladie cardiaque ou hépatique rénale, hyperplasie prostatique
Agents de deuxième ligne					
Naltrexone à faible dose (antagoniste opioïde)	Effet anti-inflammatoire à faibles doses : réduisant les cytokines pro-inflammatoires Antagoniste opioïde sur les récepteurs opioïdes μ et κ	1,5 mg au coucher	4,5 mg au coucher	Maux de tête, cauchemars, tachycardie et anxiété	Utilisation de médicaments immunosuppresseurs
Tramadol (agoniste opioïde)	Agoniste du récepteur μ et inhibiteur de recapture de monoamine	50 mg/jour	100 mg/jour en doses fractionnées	Nausées, vomissements, constipation, vertiges et somnolence	Antécédents de toxicomanie, risque de suicide et antidépresseur chez les patients âgés
Agents de troisième ligne					
Ligands des canaux calciques $\alpha_2\delta$ (anticonvulsivant) Gabapentine, prégabaline	Agissent sur la sous-unité $\alpha_2\delta$ des canaux calciques voltage-dépendants, qui diminuent la sensibilisation centrale	100–300 mg 3 fois/jour 50 mg 3 fois/jour ou 75 mg 2 fois/jour	2400 mg/jour 300 mg/jour	Sédation, vertiges, œdème périphérique	Dose réduite en cas d'insuffisance rénale
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline Duloxétine	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline	30 mg/jour	60 mg 2 fois/jour	Nausées, douleurs abdominales, constipation	Troubles hépatiques
Mexilétine (blocage des canaux sodiques sodium)	Bloqueur de canaux sodiques voltage-dépendants Anti-arythmique	225–675 mg/jour	675 mg/jour	Nausées, maux de tête, troubles du sommeil, fatigue, gastrite (effet indésirable le plus fréquent)	Insuffisance hépatique Insuffisance cardiaque sévère Troubles de la conduction intraventriculaire

TRAITEMENT DES DOULEURS LÉGÈRES À MODÉRÉES

Comme chez l'adulte, la douleur légère chez l'enfant est d'abord traitée par les antalgiques non opioïdes. En raison de son association avec le syndrome de Reye, l'aspirine a été abandonnée en pédiatrie au profit du paracétamol et des autres AINS. Le paracétamol est aussi efficace que l'aspirine pour le traitement de la douleur chez les enfants, avec très peu d'effets indésirables graves. La posologie recommandée est d'environ 10 mg/kg par voie orale toutes les 4 heures ou 15 mg/kg toutes les 6 heures. En raison de son profil de toxicité favorable, le paracétamol est souvent le premier agent utilisé pour une douleur légère à modérée, mais il peut également être utile dans des douleurs plus sévères en complément de l'antalgie opioïde. Les AINS sont utiles pour le traitement des douleurs d'origine inflammatoire. Ils sont relativement sûrs, bien tolérés, et permettent de diminuer le besoin d'opioïdes sans créer de dépendance. On peut utiliser l'ibuprofène ou le naproxène. Tous ces médicaments peuvent provoquer une gastrite ; ils doivent être pris avec les repas. Si les effets indésirables gastro-intestinaux persistent avec un AINS, un autre agent doit être sélectionné.

TRAITEMENT DES DOULEURS MODÉRÉES À SÉVÈRES

Les douleurs modérées à sévères nécessitent l'utilisation d'antalgiques opioïdes, la codéine ou le tramadol, associés au paracétamol. La voie orale doit être utilisée chaque fois que c'est possible. Elle est réservée aux enfants de plus de 3 ans. La posologie pédiatrique initiale de la codéine est de 0,5 à 1,0 mg/kg par voie orale avec 10 mg/kg de paracétamol, toutes les 4 à 6 heures [45].

ANTALGIQUES CHEZ LE SUJET ÂGÉ

La prescription d'antalgiques chez les patients âgés peut se révéler difficile, ces dernières étant beaucoup plus sensibles en termes d'effets gastro-intestinaux. De plus, ils prennent généralement divers médicaments qui peuvent interagir avec l'antalgique prescrit. D'autres facteurs, comme une insuffisance rénale ou hépatique, peuvent affecter l'efficacité et surtout la toxicité de l'antalgique [46].

Les praticiens doivent donc faire preuve d'une grande prudence, que les Anglo-Saxons résument ainsi : «*Start low – go slow !*» («Commencer à faible dose et poursuivre lentement»). L'insuffisance rénale aiguë induite par les AINS est plus fréquente chez les patients âgés, en particulier chez ceux qui prennent des diurétiques ou qui ont une insuffisance cardiaque congestive, une maladie du foie ou une maladie rénale. Le paracétamol reste une option, car il ne provoque pas d'insuffisance rénale. Les opioïdes sont métabolisés par le foie, dont la capacité métabolique diminue avec l'âge, réduisant ainsi la clairance des médicaments et augmentant le risque d'effets cumulatifs des morphiniques. De même, l'insuffisance rénale conduit à l'accumulation de métabolites actifs et donc toxiques. De plus, le niveau d'antalgie et la dépression centrale produite par les opioïdes sont renforcés par vieillissement, en particulier en cas d'antécédent d'accident vasculaire cérébral ou de démence. Par ailleurs, la dépression respiratoire induite par les opioïdes est renforcée chez les personnes âgées, en particulier en cas d'obésité ou de BPCO.

BIBLIOGRAPHIE

Les références peuvent être consultées en ligne à l'adresse suivante, http://www.em-consulte.com/e-complement/477020.

Bibliographie

[1] Pereira VBP, Garcia R, Torricelli AAM, et al. Opioids for ocular pain - A narrative review. Pain Physician 2017;20:429–36.
[2] Kowalski ML. Aspirin sensitive rhinosinusitis and asthma. Allergy Proc 1995;16:77–80.
[3] Launay-Vacher V, Karie S, Fau JB, et al. Treatment of pain in patients with renal insufficiency : the World Health Organization three-step ladder adapted. J Pain 2005;6:137–48.
[4] Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. N Engl J Med 1998;338:1128–37.
[5] Perrott DA, Piira T, Goodenough B, et al. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever : a meta-analysis. Arch Pediatr Adolesc Med 2004;158:521–6.
[6] Henry D, Lim LL, Garcia, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs : results of a collaborative meta-analysis. BMJ 1996;312:1563–6.
[7] Feenstra J, Grobbee DE, Mosterd A, et al. Adverse cardiovascular effects of NSAIDs in patients with congestive heart failure. Drug Safety 1997;17:166–80.
[8] Garcia Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet 1994;343:769–72.
[9] Gaziano JM, Gibson CM. Potential for drug-drug interactions in patients taking analgesics for mild-to-moderate pain and low dose aspirin for cardioprotection. Am J Cardiol 2006;97:23–9.
[10] Palmer GM. A teenager with severe asthma exacerbation following ibuprofen. Anaesth Intensive Care 2005;33:261–5.
[11] Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. Hypertension 2005;46:500–7.
[12] Theis JGW. Acetylsalicylic acid (ASA) and nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) during pregnancy : are they safe ? Can Fam Physician 1996;42:2347–9.
[13] Graham GG, Scott KF. Mechanism of action of paracetamol. Am J Ther 2005;12:46–55.
[14] Sachs CJ. Oral analgesics for acute nonspecfic pain. Am Fam Physician 2005;71:913–8.
[15] Benson GD, Koff RS, Tolman KG. The therapeutic use of acetaminophen in patients with liver disease. Am J Ther 2005;12:133–41.
[16] Seeff LB, Cuccherini BA, Zimmerman HJ, et al. Acetaminophen hepatotoxicity in alcoholics. Ann Intern Med 1986;104:399–404.
[17] Barrett BJ. Acetaminophen and adverse chronic renal outcomes : an appraisal of the epidemiologic evidence. Am J Kidney Dis 1996;28(1 suppl 1):S14–9.
[18] Turturro MA, Paris PM. Oral narcotic analgesics. Choosing the most appropriate agent for acute pain. Postgrad Med 1991;90:89–95.
[19] Berrozpe Villabona C, Castillo Campillo L, Gómez Gutiérrez CM, et al. Opioid induced pupillary miosis, Myosis pupillaire associé à une prise d'opiacés. J Fr Ophtalmol 2019;42(3):334–5.
[20] Lewis KS, Han NH. Tramadol : a new centrally acting analgesic. Am J Health Syst Pharm 1997;54:643–52.
[21] Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. Clin Pharmacokinet 2004;43:879–923.
[22] Glass NL. Pediatric postoperative pain management. Anesth Analg 1998;(suppl):28–31.
[23] Ghai B, Ram J, Makkar JK, et al. Subtenon block compared to intravenous fentanyl for perioperative analgesia in pediatric cataract surgery. Anesth Analg 2009;108(4):1132–8.
[24] Chhabra MS, Prakash G, Vohra R, et al. Local anesthetic in vitreoretinal surgery. Ophthalmology 2005;112(11):2052.
[25] Kaufmann J, Yesiloglu S, Patermann B, et al. Controlled-release oxycodone is better tolerated than intravenous tramadol/metamizol for postoperative analgesia after retinal-surgery. Curr Eye Res 2004;28(4):271–5.
[26] Murphy EJ. Acute pain management pharmacology for the patient with concurrent renal or hepatic disease. Anaesth Intensive Care 2005;33:311–22.
[27] Aggarwal S, Kheirkhah A, Cavalcanti BM, et al. Autologous serum tears for treatment of photoallodynia in patients with corneal neuropathy : efficacy and evaluation with in vivo confocal microscopy. Ocul Surf 2015;13(3):250–62.
[28] Rao K, Leveque C, Pflugfelder SC. Corneal nerve regeneration in neurotrophic keratopathy following autologous plasma therapy. Br J Ophthalmol 2010;94(5):584–91.
[29] Belmonte C, Acosta MC, Gallar J. Neural basis of sensation in intact and injured corneas. Exp Eye Res 2004;78(3):513–25.
[30] Sarkar J, Chaudhary S, Namavari A, et al. Corneal neurotoxicity due to topical benzalkonium chloride. Invest Ophthalmol Vis Sci 2012;53(4):1792–802.
[31] Cheng AM, Zhao D, Chen R, et al. Accelerated restoration of ocular surface health in dry eye disease by self-retained cryopreserved amniotic membrane. Ocul Surf 2016;14(1):56–63.
[32] Dworkin RH, O'Connor AB, Kent J, et al. Interventional management of neuropathic pain : NeuPSIG recommendations. Pain 2013;154(11):2249–61.
[33] Pappagallo M, Haldey EJ. Pharmacological management of postherpetic neuralgia. CNS Drugs 2003;17(11):771–80.
[34] Derry S, Wiffen PJ, Aldington D, et al. Nortriptyline for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2015;1:CD011209.
[35] Sidhu HS, Sadhotra A. Current status of the new antiepileptic drugs in chronic pain. Front Pharmacol 2016;7:276.
[36] Noon K, Sturgeon J, Kao M, et al. A novel glial cell inhibitor, low dose naltrexone, reduces pain and depression, and improves function in chronic pain : a CHOIR study. JPain 2016;17(4S):S79.
[37] Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain : an overview and literature update. Mayo Clin Proc 2010;85(3 Suppl):S3–14.
[38] Berger A, Dukes E, McCarberg B, et al. Change in opioid use after the initiation of gabapentin therapy in patients with postherpetic neuralgia. Clin Ther 2003;25(11):2809–21.
[39] Salah S, Thomas L, Ram S, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of oral medications compared with placebo treatment in the management of postherpetic neuralgia. J Oral Facial Pain Headache 2016;30(3):255–66.
[40] Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain : diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. Lancet Neurol 2010;9(8):807–19.
[41] Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults : a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2015;14(2):162–73.
[42] Kami K, Tajima F, Senba E. Exercise-induced hypoalgesia : potential mechanisms in animal models of neuropathic pain. Anat Sci Int 2017;92(1):79–90.
[43] Raphael W, Sordillo LM. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammation : the role of phospholipid biosynthesis. Int J Mol Sci 2013;14(10):21167–88.
[44] Yaster M, Deshpande J. Management of pediatric pain with opioid analgesics. JPediatr 1988;113:421–7.
[45] Waters L. Pharmacologic strategies for managing pain in children. Orthop Nurs 1992;11:34–40.
[46] Goldstein NE, Morrison RS. Treatment of pain in older patients. Crit Rev Oncol Hematol 2005;54:157–64.

CHAPITRE 18

Hypotonisants oculaires[1]

Y. LACHKAR, E. HERETH

Introduction

Différentes classifications des médicaments hypotonisants de l'œil peuvent être utilisées.

Il est possible de les classer par mécanismes d'action (fig. 18-1) :

- médicaments diminuant la sécrétion de l'humeur aqueuse : bêta-bloquants, alpha-agonistes, inhibiteurs de l'anhydrase carbonique ;
- médicaments agissant sur l'évacuation de l'humeur aqueuse :
  - par la voie uvéosclérale : analogues des prostaglandines ;
  - par la voie trabéculaire : parasympathomimétiques, inhibiteurs des Rho-kinases, donneurs d'oxyde nitrique.

La classification pharmacologique permet de distinguer :

- les médicaments agissant sur le système sympathique (adrénergique) : bêta-bloquants, alpha-agonistes ;
- les médicaments agissant sur le système parasympathique : cholinergiques ;
- les analogues des prostaglandines ;
- les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique ;
- les inhibiteurs des Rho-kinases ;
- les donneurs d'oxyde nitrique (adjuvants des analogues des prostaglandines) ;
- les agents hyperosmotiques.

Ils seront présentés selon la chronologie de leur développement (fig. 18-2) en traitant à part les agents osmotiques et les combinaisons fixes.

Parasympathomimétiques

On regroupe, dans cette classe thérapeutique mimant les effets de l'acétylcholine, les agents cholinergiques, myotiques ou parasympathomimétiques. C'est la classe thérapeutique la plus anciennement utilisée pour abaisser la pression intraoculaire (PIO). Les effets indésirables de ces médicaments et le développement d'autres classes thérapeutiques limitent désormais leur utilisation.

PHARMACOLOGIE – MÉCANISMES D'ACTION

L'action hypotonisante des parasympathomimétiques, dont le chef de file est la pilocarpine, est uniquement liée à l'augmentation de l'évacuation trabéculaire de l'humeur aqueuse.

Il existe cinq sous-types du récepteur muscarinique de l'acétylcholine. La pilocarpine peut avoir des effets sur les sous-types de récepteurs M_1 et M_3, ce qui provoque des effets indésirables parasympathiques. Les récepteurs muscariniques sont présents dans presque tous les principaux systèmes organiques, et les médicaments muscariniques peuvent développer une activité partout où les récepteurs sont présents : systèmes nerveux, cardiaque, musculosquelettique, pulmonaire, digestif et urinaire. Le récepteur M_3 est un récepteur excitateur exprimé dans l'estomac, les glandes salivaires et les cellules musculaires lisses (contraction du sphincter pupillaire et des muscles ciliaires). La contraction du muscle ciliaire (via ses fibres longitudinales) entraîne une rotation postérieure de l'éperon scléral et ainsi une ouverture des mailles trabéculaires. Il existe également une petite diminution de la voie uvéosclérale qui peut limiter la baisse de PIO et expliquer aussi certaines hypertonies paradoxales observées avec la pilocarpine.

LES DIFFÉRENTES MOLÉCULES

PILOCARPINE

La pilocarpine (fig. 18-3) est un alcaloïde dérivé de l'imidazole, extrait des feuilles du Jaborandi (*Pilocarpus microphyllus*), arbuste d'Amérique latine. La pilocarpine naturelle est la (3S, 4R)-(+) pilocarpine. Sa teneur dans la plante est inférieure à 1 %. Sa fragilité (épimérisation en milieu alcalin) rend délicates son extraction et sa conservation. La pilocarpine est soluble dans l'eau, l'éthanol, et moins soluble dans les solvants organiques. Son pKa est 6,78.

La pilocarpine est un agoniste des récepteurs muscariniques M_3 de l'acétylcholine. Elle est efficace dans le traitement et la prise en charge du glaucome par fermeture de l'angle et, étant capable de stimuler la production des glandes salivaires, elle permet de traiter la xérostomie radio-induite.

Le collyre de pilocarpine est le seul collyre d'alcaloïde parasympathomimétique actuellement commercialisé. Il était disponible à différentes concentrations : 0,5 %, 1 %, 2 %, 3 % et 4 %, mais, actuellement, seul le chlorhydrate de pilocarpine à 2 % est disponible en flacon. Le nitrate de pilocarpine est disponible en unidoses à 1 % et 2 % (usage hospitalier).

[1] Nous regroupons dans ce chapitre les médicaments que la classification internationale des médicaments (ATC) définit comme : « antiglaucomateux et myotiques », terminologie qui nous paraît impropre.

© 2023, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

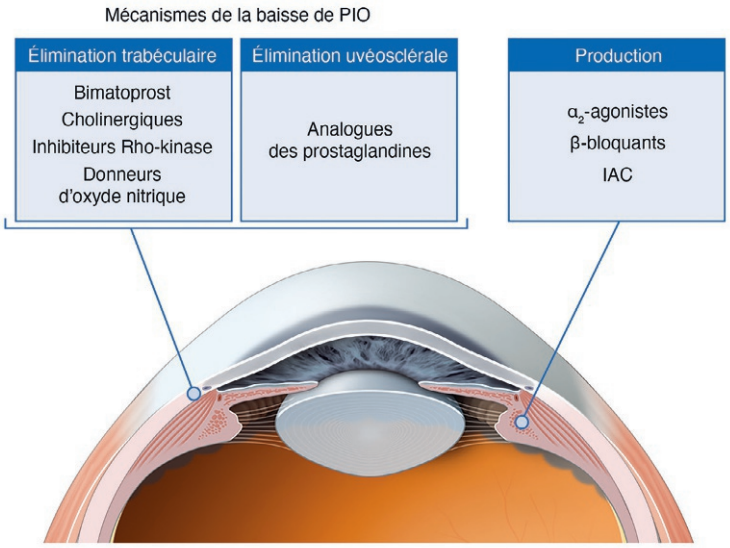


Fig. 18-1 ***Classement des médicaments hypotonisants par mécanismes d'action.***
IAC : inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.
Source : Cyrille Martinet.

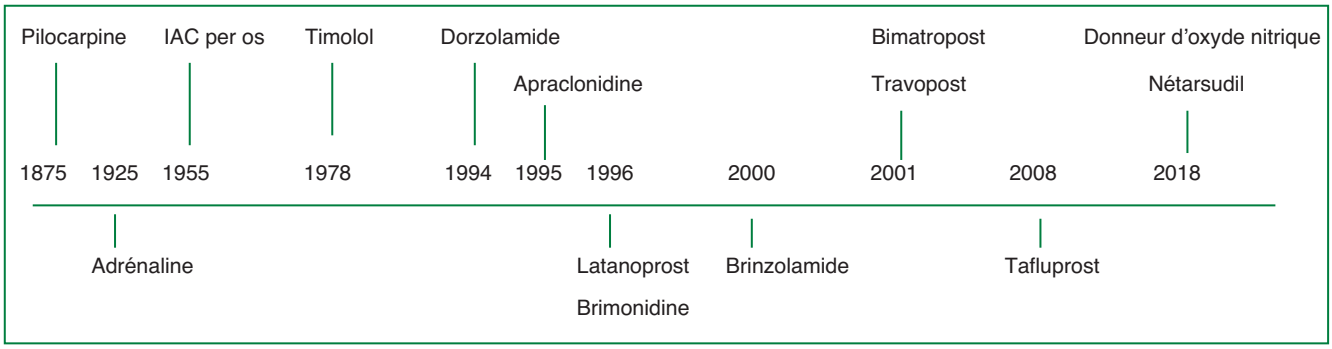


Fig. 18-2 ***Chronologie de la découverte des molécules hypotonisantes.***

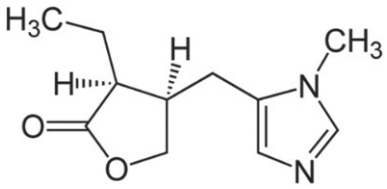


Fig. 18-3 ***Structure de la pilocarpine.***

La pilocarpine étant à la fois hydrophile et liposoluble, elle pénètre bien la cornée et le maximum de concentration est obtenu au bout de 20 minutes pour durer 4 heures. Il existe un abaissement de la PIO de 20 % 2 heures après l'instillation. Il persiste 8 heures environ et diminue dans le temps pour n'être que de 14 à 15 % 12 à 15 heures après l'instillation, ce qui explique la nécessité d'instiller le médicament 3 à 4 fois par jour et le développement dans le passé de formes galéniques particulières (gel, insert). L'action de la pilocarpine dépend également d'un facteur local : la teneur en mélanine. Ce pigment peut, en effet, fixer la pilocarpine et modifier son action. Cela explique que les patients mélanodermes puissent ne répondre qu'à des concentrations importantes de ce produit (pilocarpine 4 %).

Médicaments antiglaucomateux et mélanodermie

L'application cornéoconjonctivale de timolol à 0,5 %, d'adrénaline à 1 % et de pilocarpine à 3 % a des effets hypotenseurs oculaires plus importants chez les lapins albinos que chez les lapins pigmentés. Mais aucune différence n'a été observée avec les prostaglandines. La liaison des médicaments à la mélanine va croissante dans l'ordre suivant : béfunolol < carteolol < timolol < adrénaline < pilocarpine. L'importance de la liaison augmente proportionnellement avec la concentration locale du médicament. Ainsi est-il communément admis que certains médicaments antiglaucomateux, se liant à la mélanine, voient leur action pharmacologique, amoindrie.

AUTRES MOLÉCULES

D'autres molécules ont été commercialisées dans le passé, mais ne sont plus disponibles :

- acéclidine, commercialisée en France jusqu'en 2003 sous le nom commercial de Glaucostat® (acéclidine seule) ou Glaucadrine® (acéclidine associée à de l'adrénaline) ;
- échothiopate (iodure).

En revanche, l'acétylcholine (Miochol®) et le carbachol (Miostat®) (fig. 18-4) sont disponibles sous forme injectable intracamérulaire, à utiliser donc en peropératoire pour induire un myosis.

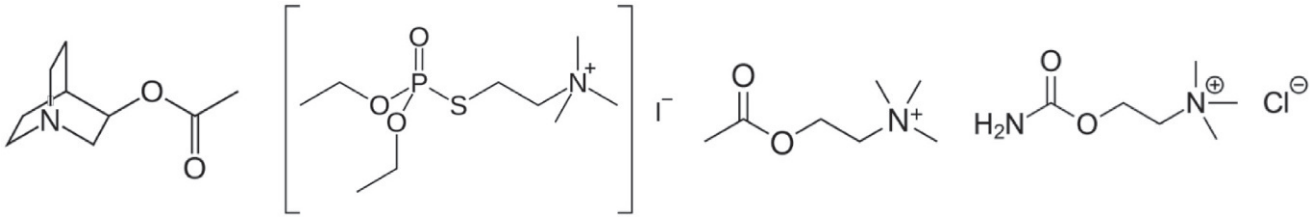


Fig. 18-4 ***Structures de l'acéclidine, de l'échothiopate (iodure), de l'acétylcholine et du carbachol.***

INDICATIONS DES PARASYMPATHOMIMÉTIQUES

Compte tenu de son efficacité modérée et de ses effets indésirables, la pilocarpine n'est que très rarement prescrite en cas de glaucome à angle ouvert (certains glaucomes de l'aphake ou du pseudophake).

Elle est toutefois indispensable dans l'arsenal thérapeutique des patients présentant des fermetures de l'angle iridocornéen : préparation des interventions laser – iridotomie, iridoplastie (éventuellement trabéculoplastie) –, traitement des crises aiguës et des iris plateau. Elle peut également être utilisée en postopératoire lors de sclérectomie non perforante afin de limiter les incarcérations et adossements iriens au niveau du site opératoire.

EFFETS INDÉSIRABLES – CONTRE-INDICATIONS

EFFETS INDÉSIRABLES LOCAUX

Les effets indésirables sont principalement locaux. On peut observer :

- myosis par contraction du sphincter irien réduisant la tolérance, avec risque de synéchies postérieures en cas de traitement au long cours. Ce myosis diminue le champ visuel et la pilocarpine doit être arrêtée si possible avant la réalisation de cet examen ;
- spasme de l'accommodation par contraction du muscle ciliaire pouvant entraîner une pseudomyopie (surtout chez le sujet jeune) et parfois une céphalée frontale ou frontopariétale ;
- larmoiement réflexe et irritation palpébrale par action sur les glandes lacrymales ;
- hyperhémie conjonctivale transitoire liée à une vasodilatation ;
- l'action sur le muscle ciliaire peut entraîner une augmentation de la longueur axiale du cristallin et une diminution de la profondeur de la chambre antérieure. En cas de synéchies antérieures périphériques étendues avec atteinte trabéculaire importante, les parasympathomimétiques peuvent ainsi entraîner une décompensation de la PIO. Cet effet a surtout été observé avec les myotiques forts ;
- l'augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-aqueuse induite par la pilocarpine peut majorer une inflammation préexistante. Ils sont ainsi contre-indiqués en cas d'uvéite ou de glaucome néovasculaire. La pilocarpine pourrait contribuer au développement précoce de cataractes ;
- compte tenu du risque de traction vitré rétinienne, il est classique de vérifier la périphérie du fond d'œil, bien que ce risque soit contesté.

EFFETS INDÉSIRABLES GÉNÉRAUX

Les effets indésirables généraux sont rares en pratique clinique en dehors des intoxications. En raison de la présence ubiquitaire de récepteurs M_3, les effets relaxant de leurs agonistes s'observent au niveau des vaisseaux sanguins avec une vasodilatation et un risque d'hypotension.

On observe également : transpiration, hypersalivation, nausées et vomissements, et un risque de bradycardie et de bronchospasme, etc.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les précautions d'emploi recoupent les contre-indications communes à celles des médicaments cholinergiques : ulcère gastroduodénal, troubles du rythme cardiaque, maladies coronariennes, dysthyroïdies, adénome prostatique, hypotension orthostatique.

On peut également considérer que la pilocarpine est contre-indiquée chez n'importe quel patient présentant la xérostomie pharmaco-induite (et non radio-induite), en cas d'asthme, d'antécédents d'infarctus du myocarde ou d'hypertension.

TOXICITÉ

Il n'existe pas d'antidote connu pour traiter ces effets indésirables. Si un patient ne tolère pas les effets indésirables de la pilocarpine, il est nécessaire de diminuer la posologie voire de rechercher une alternative thérapeutique.

Pilocarpine – règles d'or

- La pilocarpine est indispensable pour la prise en charge des fermetures de l'angle (crise aiguë, préparation des lasers, traitement des iris plateau).
- Sa tolérance locale médiocre, sa posologie et le développement des autres classes thérapeutiques font qu'elle n'est quasi plus prescrite pour la prise en charge des glaucomes à angle ouvert.

Bêta-bloquants

Les collyres bêta-bloquants, développés dans les années 1980, ont été les collyres hypotonisants les plus prescrits pendant des décennies. Ils restent un traitement de première intention des hypertonies oculaires.

MÉCANISMES D'ACTION

Les récepteurs bêta-adrénergiques oculaires sont nombreux au niveau du muscle ciliaire, des terminaisons nerveuses sympathiques et dans les procès ciliaires. C'est à ce niveau que leur blocage diminue la sécrétion d'humeur aqueuse. Les collyres bêta-bloquants agissent ainsi en diminuant de 35 à 45 % la sécrétion active de l'humeur aqueuse par les cellules claires de l'épithélium ciliaire.

Le mécanisme d'action repose sur le blocage de l'adénylate cyclase membranaire qui transforme l'adénosine triphosphate (ATP) intracellulaire en adénosine monophosphate cyclique (AMPc). L'AMPc active ensuite la protéine kinase A (PKA) qui induit des phosphorylations conduisant à l'effet biologique.

Le traitement par bêta-bloquant induit des modifications morphologiques de la cellule visible en histologie pouvant témoigner de la persistance de l'activité du médicament pendant plusieurs semaines. Cette action bêta-bloquante dépend essentiellement des récepteurs bêta 2.

Après instillation d'un bêta-bloquant, la baisse pressionnelle débute au bout de 20 minutes pour atteindre son pic d'efficacité entre 2 et 4 heures.

La réduction de la PIO est de 30 à 35 % les premiers jours, mais diminue dans le temps (25 %). La baisse pressionnelle moyenne obtenue après instillation de timolol 0,5 %, 2 fois par jour, est de 19 à 29 % selon les études. Cette baisse pressionnelle peut être variable d'un patient à l'autre ; la proportion de patients non répondeurs a été estimée à 20 %. La durée d'action peut se prolonger jusqu'à 24 heures.

La sécrétion de l'humeur aqueuse étant maximale le matin, lorsqu'un bêta-bloquant est administré une fois par jour, il est préférable de l'instiller le matin. Toutefois, la posologie recommandée (pour les formes qui ne sont pas à libération prolongée) est de deux instillations par jour.

PROPRIÉTÉS DES BÊTA-BLOQUANTS

Outre l'activité bêta-bloquante proprement dite, d'autres propriétés pharmacologiques permettent de différencier les médicaments bêta-bloquants en fonction de propriétés pharmacologiques spécifiques.

BÊTA-1 SÉLECTIVITÉ

Le blocage des récepteurs bêta-2 peut entraîner, du point de vue systémique, des complications bronchopulmonaires (bronchoconstriction) et vasculaires (vasoconstriction). Les bêta-bloquants bêta-1 sélectifs permettent ainsi de limiter les effets bêta-2.

Le bétaxolol, essentiellement bêta-1 sélectif, a été développé en ophtalmologie pour limiter les effets indésirables systémiques d'un traitement par bêta-bloquant. Il permet d'abaisser la PIO, bien que les récepteurs du corps ciliaires soient essentiellement de type bêta-2, car la sélectivité de la molécule est débordée en raison de la concentration atteinte dans les procès ciliaires après une instillation locale. Le bétaxolol serait ainsi un peu moins efficace que les autres bêta-bloquants non sélectifs.

EFFET STABILISANT DE MEMBRANE

Certains bêta-bloquants peuvent avoir un effet anesthésique local (par perturbation ionique transmembranaire) qui pourrait être dangereux s'ils sont instillés localement. Il n'y a cependant pas de collyre bêta-bloquant disponible ayant cet effet suffisamment important pour rendre son instillation problématique.

ACTIVITÉ SYMPATHOMIMÉTIQUE INTRINSÈQUE

Certains bêta-bloquants peuvent avoir une action agoniste partielle dite activité sympathomimétique intrinsèque (ASI). Ces bêta-bloquants seraient ainsi moins bradycardisants, et généreraient une moindre augmentation des résistances pulmonaires. Du point de vue local, ils auraient aussi, en théorie, une moindre action vasoconstrictrice et respecteraient donc mieux la vascularisation oculaire, mais tous ces effets n'ont jamais été clairement démontrés en pratique clinique. Ils permettraient également de provoquer une moindre diminution du HDL cholestérol sanguin par rapport aux bêta-bloquants sans ASI.

DIVERS MÉDICAMENTS

MALÉATE DE TIMOLOL (TIMOPTOL® ET GÉNÉRIQUES)

Le maléate de timolol (fig. 18-5) est le collyre bêta-bloquant de référence. Il n'est pas sélectif et n'a pas d'ASI. Il est disponible sous différents formes et en présentations multidoses ou unidoses :

- solution ophtalmique à libération immédiate à 0,1 %, 0,25 % et 0,5 % avec ou sans conservateur ;
- solution ophtalmique à libération prolongée à 0,25 % et 0,5 % ;
- gel ophtalmique à 0,1 %.

On trouve également des associations de maléate de timolol avec :

- des analogues de prostaglandines (travoprost, bimatoprost, latanoprost et, à l'étranger, tafluprost) ;
- un agoniste des récepteurs alpha-2-adrénergiques (brimonidine) ;
- des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique II (AC-II ; brinzolamide, dorzolamide).

La posologie du maléate de timolol est de 1 instillation toutes les 12 heures ou de 1 instillation le matin pour les formes galéniques à libération prolongée. Selon les très nombreuses études réalisées, son efficacité conduit à une baisse de la PIO de 6,5 à 7,5 mmHg, soit de 25 à 29 %. Une méta-analyse de 11 études prospectives randomisées montre une baisse de la PIO de 26,9 % à 3 mois.

CHLORHYDRATE DE CARTÉOLOL (CARTÉOL® ET GÉNÉRIQUES)

Le chlorhydrate de cartéolol (fig. 18-6) est un bêta-bloquant non sélectif avec une ASI. Il est disponible sous forme de col-

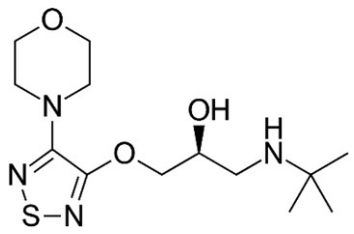


Fig. 18-5 *Structure du maléate de timolol.*

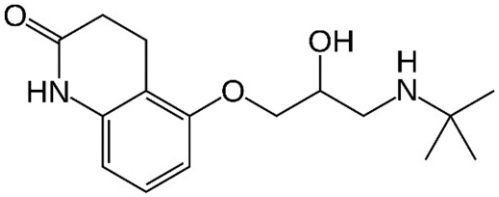


Fig. 18-6 *Structure du chlorhydrate de cartéolol.*

lyres à 1 % et 2 % de collyres à libération prolongée à 1 % et 2 % et sans conservateur (récipient unidose). Son efficacité est comparable à celle du timolol.

CHLORHYDRATE DE BÉTAXOLOL (BÉTOPTIC®)

Le chlorhydrate de bétaxolol (fig. 18-7) est le seul collyre bêta-1 sélectif sans ASI. Malgré sa sélectivité, les contre-indications et précautions d'emploi sont les mêmes que celles du timolol. Son efficacité est légèrement moindre que celle du timolol, avec des baisses pressionnelles suivant les études de –5,3 à –3,6 mmHg, soit 22 à 25 %. Il est commercialisé sous forme de suspension ophtalmique à 0,25 % ou de solution ophtalmique à 0,5 %.

CHLORHYDRATE DE LÉVOBUNOLOL (BÉTAGAN®)

Le chlorhydrate de lévobunolol (fig. 18-8) est un bêta-bloquant non sélectif et sans ASI disponible à la concentration de 0,5 %. Il a une demi-vie plus longue et pourrait n'être instillé qu'une fois par jour, mais l'AMM recommande deux instillations par jour.

D'autres bêta-bloquants avaient été commercialisés : métipranolol (non sélectif sans ASI), befunolol (non sélectif avec ASI), mais ils ne sont plus disponibles.

■ EFFETS INDÉSIRABLES – CONTRE- INDICATIONS

EFFETS INDÉSIRABLES LOCAUX

Les collyres bêta-bloquants sont généralement très bien tolérés. Ils peuvent diminuer la sécrétion lacrymale et majorer une sécheresse oculaire. Les allergies sont très rares. Les formes sans conservateurs permettent de limiter les effets locaux sur la cornée et la conjonctive.

EFFETS INDÉSIRABLES GÉNÉRAUX

Ces effets sont essentiellement liés au passage systémique et au blocage des récepteurs bêta-1, pouvant induire des complications principalement cardiovasculaires ou bronchiques. Ces effets peuvent être limités par la compression des voies lacrymales lors de l'instillation, car le passage systémique se fait, au niveau du système lacrymonasal, par la circulation veineuse, sans effet de premier passage hépatique, et le passage systémique est donc plus important qu'en cas de prise per os.

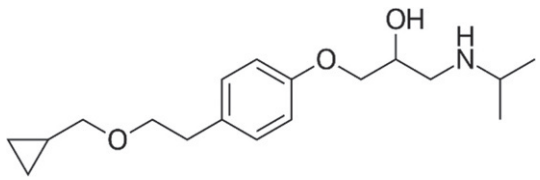


Fig. 18-7 *Structure du chlorhydrate de bétaxolol.*

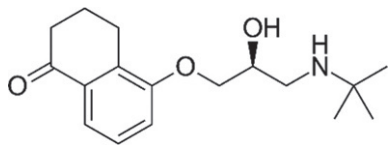


Fig. 18-8 *Structure du chlorhydrate de lévobunolol.*

Cardiaques

Les bêta-bloquants peuvent générer, par leur effet bêta-1, une bradycardie ou une diminution de la force contractile cardiaque. Ils sont donc contre-indiqués en cas d'insuffisance cardiaque aiguë manifeste ou non contrôlée, de choc cardiogénique, de blocs auriculoventriculaires du deuxième et troisième degrés non appareillés, d'angor de Prinzmetal, de maladie sinusale (bloc sino-auriculaire, bradycardie sinusale à moins de 45-50 contractions par minute).

La contre-indication en cas d'insuffisance cardiaque doit cependant être rediscutée avec le cardiologue (certains bêta-bloquants sont en effet prescrits dans les formes chroniques). En cas d'exercice physique, la tachycardie d'effort peut être perturbée. Les patients sportifs doivent être informés de ces effets.

Vasculaires

En raison de leur action potentiellement vasoconstrictrice, les bêta-bloquants sont contre-indiqués en cas de maladie de Raynaud et de troubles circulatoires périphériques. Ils peuvent majorer une hypotension artérielle.

Pulmonaires

Les collyres bêta-bloquants sont contre-indiqués en cas de pathologies respiratoires réactionnelles incluant l'asthme bronchique ou des antécédents d'asthme bronchique, de maladie pulmonaire obstructive chronique sévère, ou bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO).

Autres

D'autres complications ont été décrites, dont l'aggravation d'une myasthénie, la baisse de la libido, l'impuissance, l'asthénie, les troubles dépressifs, l'alopécie et la difficulté à équilibrer un diabète.

Bêta-bloquants – règles d'or

- Les bêta-bloquants sont un traitement de première intention des augmentations de la PIO.
- Du fait de leur passage systémique, les contre-indications cardiovasculaires et pulmonaires doivent être recherchées et prises en compte.
- Les formes galéniques permettant d'améliorer la tolérance locale, d'éviter les conservateurs et de diminuer le passage systémique doivent être privilégiées.

Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (IAC) sont la seule classe thérapeutique existant avec une forme orale destinée à l'ophtalmologie et des formes ophtalmiques. Toutefois, les effets indésirables généraux de la forme per os en limitent l'utilisation.

■ MÉCANISME D'ACTION

L'anhydrase carbonique (AC) est une enzyme qui catalyse la réaction réversible d'hydratation du dioxyde de carbone (CO_2) en solution dans l'eau (H_2O), pour produire l'acide carbonique

(H_2CO_3) ; celui-ci perd aussitôt un proton (H^+) pour donner un ion bicarbonate (HCO_3^-) :

$$H_2O + CO_2 \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow HCO_3^- + H^+$$

Il existe de nombreuses isoenzymes d'AC dans différents tissus de l'organisme. Deux sont présentes au niveau des procès ciliaires (II et IV) et sont des enzymes clés dans la production de l'humeur aqueuse.

L'inhibition de la production de bicarbonate (HCO_3^-) entraîne une inhibition du transport actif de sodium (Na^+) par l'épithélium non pigmenté du corps ciliaire et donc une réduction de la production de l'humeur aqueuse. L'isoenzyme II est intracytoplasmique et peut être bloquée par les IAC, qu'ils soient administrés par voie générale (comprimés) ou locale (collyres) ; l'isoenzyme IV membranaire ne peut être suffisamment bloquée que par les IAC per os. Il est nécessaire d'inhiber plus de 99 % de l'activité de l'isoenzyme II pour obtenir une baisse de la PIO. Les IAC réduisent ainsi la sécrétion d'humeur aqueuse de 40 à 60 %.

LES DIFFÉRENTS MÉDICAMENTS

Chimiquement, les IAC sont des sulfamides. Trois médicaments sont disponibles en France : l'acétazolamide, le dorzolamide et le brinzolamide.

Le méthazolamide et le dichloréphénamide ne sont pas disponibles en France. Ils ont été premiers IAC commercialisés dans les années 1950.

ACÉTAZOLAMIDE (DIAMOX®)

L'acétazolamide (fig. 18-9), introduite sur le marché comme diurétique en 1952, est le seul médicament pouvant être administré par voie orale ou injectable dans le glaucome. Il inhibe les isoenzymes II et IV. On dispose de comprimés à 250 mg.

Les IAC administrés per os sont métabolisés par le foie et éliminés par le rein. L'absorption digestive de l'acétazolamide est très rapide. Au niveau du plasma, il est fortement lié aux protéines plasmatiques (90-95 %). Sa demi-vie plasmatique est de 5 heures et l'excrétion urinaire est totale en 24 heures sous forme non métabolisée.

Au niveau de l'œil, on observe une chute rapide de la PIO par action sur le corps ciliaire ainsi qu'une élimination accélérée des bicarbonates et des autres électrolytes qui se trouvent normalement en concentration élevée dans les liquides intraoculaires. Cette élimination accélérée diminue la pression osmotique des milieux liquidiens de l'œil, ce qui fait baisser la PIO.

Administré per os, l'acétazolamide conduit à une baisse de PIO à la 30e minute pour atteindre un pic au bout de 2 heures et sa durée d'action est de 6 à 8 heures. La dose maximale d'acétazolamide (1000 mg) entraîne une baisse de la PIO de l'ordre de 40 %. La demi-vie plasmatique est de 5 heures et l'excrétion urinaire est totale en 24 heures sous forme non métabolisée.

L'acétazolamide est également disponible par voie parentérale (ampoule à 500 mg), utilisable lors des urgences hypertensives. Elle agit alors pendant 4 heures avec un pic d'action au bout de 30 minutes.

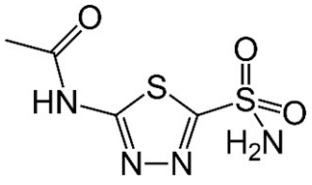


Fig. 18-9 *Structure de l'acétazolamide.*

DORZOLAMIDE (TRUSOPT® ET GÉNÉRIQUES)

Le dorzolamide (fig. 18-10) est spécifique de l'isoenzyme II de l'AC. Il est issu d'une recherche inédite aboutissant à la découverte d'un médicament, inhibiteur enzymatique, à partir de la modélisation du site actif de l'enzyme cible. Ce médicament n'a été disponible que bien après la mise sur le marché de l'acétazolamide, en 1994. Ce délai est lié aux problèmes de pénétration intraoculaire et d'inhibition enzymatique.

Afin de faciliter sa pénétration oculaire, le dorzolamide a ainsi nécessité l'adjonction d'un excipient amphiphile (mélange d'acide et de base) avec une formulation acide (pH = 5,6), expliquant les effets indésirables (picotements voire douleur) lors de l'instillation.

On dispose de collyre de dorzolamide à 2 % seul ou associé à un bêta-bloquant (timolol).

Le dorzolamide administré 3 fois par jour diminue la PIO de 16 à 25 %. L'effet maximal est obtenu 2 heures après instillation (pic) avec une baisse de la PIO de 16,3 à 22,9 %, et 8 heures après (creux), la baisse de la PIO est de l'ordre de 15 % ; 12 heures après l'instillation, la baisse varie entre 13,2 et 15 %.

Cela explique qu'en théorie, si le dorzolamide est instillé en monothérapie, il devrait être prescrit 3 fois par jour, alors qu'en association deux instillations quotidiennes peuvent suffire.

BRINZOLAMIDE (AZOPT® ET GÉNÉRIQUES)

Le brinzolamide (fig. 18-11) est disponible depuis 2000. Il inhibe spécifiquement l'isoenzyme II de l'AC, isoenzyme prédominant de l'œil.

Le brinzolamide est présenté sous la forme d'une suspension ophtalmique lipophile avec un pH plus physiologique (pH = 7,5) et la présence de polymères non ioniques comme le tyloxapol et le carbomère (stabilisant du film lacrymal, qui permet d'allonger le temps de contact), expliquant l'aspect lactescent du collyre et certains effets indésirables (dépôts sur les cils).

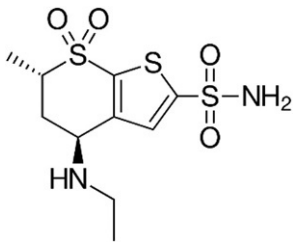


Fig. 18-10 *Structure du dorzolamide.*

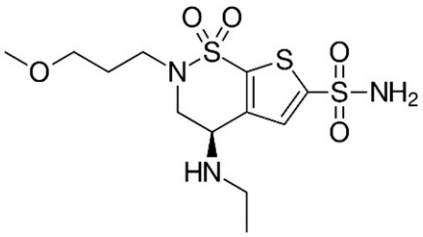


Fig. 18-11 *Structure du brinzolamide.*

L'efficacité du brinzolamide est comparable à celle du dorzolamide, mais son affinité pour l'enzyme est supérieure, autorisant deux instillations quotidiennes.

Les méta-analyses conduites avec les deux médicaments montrent des baisses de la PIO de l'ordre de 22 % au pic et 17 % au creux.

EFFETS INDÉSIRABLES – CONTRE-INDICATIONS

Les IAC sont des sulfamides et sont donc contre-indiqués en cas de grossesse ou en cas d'allergie à cette classe pharmacochimique.

IAC PER OS

Les effets diurétiques entraînent, par substitution ionique, une augmentation de la diurèse aqueuse, une forte élimination des bicarbonates (alcalinisation des urines), une excrétion moindre du sodium et du potassium. Ils sont contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique ou rénale sévère.

Ils peuvent majorer le risque de coliques néphrétiques et leur posologie est à adapter en cas d'insuffisance rénale. Ils peuvent entraîner une acidose et une hypokaliémie. Une supplémentation potassique (régime riche en potassium ou prise de potassium per os) est donc à envisager, et à adapter à l'ionogramme et à la fonction rénale au cours du suivi. Il est également conseillé en cas de prise au long cours de supplémenter en bicarbonates ou en citrates.

En cas de diabète, notamment en cas de prise de sulfamides hypoglycémiants, l'avis du diabétologue doit être demandé.

Les autres effets indésirables généraux fréquemment retrouvés sont : paresthésies, céphalées, somnolence, asthénie, troubles intestinaux (nausées, crampes, diarrhée), perte d'appétit, goût amer.

Comme avec les autres sulfamides, il existe des cas exceptionnels de syndrome de Stevens-Johnson et de troubles sévères hématologiques (neutropénie, agranulocytose). En cas de traitement prolongé, il est donc nécessaire de surveiller la numération-formule sanguine et le ionogramme.

Il a également été décrit des cas exceptionnels d'œdèmes du corps ciliaire avec effusion choroïdienne et myopie transitoire.

IAC EN COLLYRES

Les effets indésirables sont essentiellement locaux : brûlure lors de l'instillation, allergie, goût amer. Ils sont plus fréquents avec le dorzolamide (allergie, conjonctivite, dermatite péri-oculaire).

L'inhibition de l'isoenzyme II de l'AC présente dans l'endothélium cornéen peut entraîner un dysfonctionnement endothélial avec risque d'œdème de la cornée. Cet effet n'a pas été observé sur des cornées saines, mais quelques cas d'œdème de cornée ont été rapportés chez des patients présentant des endothéliums pathologiques.

IAC – règles d'or

- La prise d'IAC per os est généralement réservée au traitement des hypertonies aiguës.
- Au long cours, si elle est indispensable, elle doit être surveillée (biologie, risques d'interactions médicamenteuses).
- Les IAC en collyres sont des traitements de deuxième intention en monothérapie.

Antiglaucomateux et grossesse

Le traitement du glaucome chez une femme enceinte ou non protégée par une contraception est une priorité. Les formes galéniques à forte viscosité ou à libération prolongée et la compression du canal lacrymal après instillation réduisent les concentrations systémiques de médicaments et l'exposition du fœtus.

- En première intention :
  - soit un analogue de prostaglandine : bimatoprost, latanoprost, travoprost ;
  - soit un bêta-bloquant « gel » ou « LP » : timolol ;
  - soit un inhibiteur de l'anhydrase carbonique : brinzolamide, dorzolamide.
- En deuxième intention :
  - soit un bêta-bloquant en solution non LP: bétaxolol, cartéolol, lévobunolol ;
  - soit un inhibiteur de l'anhydrase carbonique : brimonidine.

Alpha-2 agonistes

MÉCANISMES D'ACTION

Les récepteurs adrénergiques alpha sont des récepteurs couplés aux protéines G composés d'un récepteur alpha-1 présent dans le muscle lisse, le cœur et le foie, et d'un récepteur alpha-2 que l'on trouve dans l'iris, le corps ciliaire, l'épithélium pigmentaire, les plaquettes, le muscle lisse vasculaire, les terminaisons nerveuses et les îlots pancréatiques.

Leurs ligands physiologiques sont l'adrénaline et la noradrénaline.

L'activation des récepteurs alpha-2 entraîne une vasoconstriction, une inhibition de la libération de noradrénaline et une sécrétion d'insuline.

Il existe principalement deux types de récepteurs alpha-adrénergiques oculaires :

- l'activation des récepteurs alpha-1 entraîne une vasoconstriction, une relaxation intestinale, une contraction utérine et, au niveau oculaire, une rétraction de la paupière supérieure et une mydriase ;
- l'activation des récepteurs alpha-2, situés dans les corps ciliaires de l'œil, entraîne une réduction de la PIO et une possible neuroprotection. L'activation de ces récepteurs adrénergiques permet de réguler la PIO en agissant principalement sur l'épithélium du corps ciliaire et donc en réduisant la production d'humeur aqueuse. Les récepteurs alpha-2 sont couplés à une protéine Gi. Activés, ils inhibent l'adénylate cyclase, diminuent la concentration intracellulaire d'AMPc et donc l'activité de la PKA AMPc-dépendante.

Le mécanisme très précis n'est cependant pas complétement élucidé, car il semble exister également une réduction de la pression veineuse épisclérale et une action sur l'élimination trabéculaire et uvéosclérale (pour la brimonidine), mais ces voies d'action semblent secondaires.

LES DIFFÉRENTS MÉDICAMENTS

L'apraclonidine (para-aminoclonidine) et la brimonidine sont des agonistes alpha-2 adrénergiques sélectifs qui ont été développés pour le traitement du glaucome.

APRACLONIDINE (IOPIDINE®)

L'apraclonidine (fig. 18-12) est un dérivé de la clonidine, utilisée pour le traitement de l'hypertension artérielle, et dont les effets de réduction de la PIO sont également connus.

La lipophilie de la clonidine permet le passage de la barrière hémato-encéphalique et explique les effets centraux qui ont limité son utilisation. La synthèse de molécules dotées d'un noyau imidazole, plus hydrophiles, et franchissant donc moins facilement cette barrière, a permis de limiter ces effets indésirables.

On dispose de collyre à 0,5 % et 1 %. L'apraclonidine 1 % a principalement été développée pour réduire les pics de tension oculaire après la réalisation de procédures laser sur le segment antérieur (trabéculoplastie, iridotomie, iridoplastie, capsulotomie). Elle agit au bout d'une heure avec un pic de réduction de la PIO de 6,5 ± 4,3 mmHg (37,3 ± 20,4 %), généralement 3 à 5 heures après son administration. La posologie est 1 goutte instillée 1 heure avant l'acte. Instillée 2 fois par jour, la baisse de la PIO est de 22 % à la 1re heure, 30 à 40 % à la 5e heure et de l'ordre de 25 % à la 12e heure.

L'apraclonidine a également été développée à la concentration de 0,5 %, indiquée principalement pour retarder un traitement par laser ou chirurgie, avec une baisse moyenne de la PIO de l'ordre de 25 %. La durée d'action est voisine de 8 heures. L'efficacité de l'apraclonidine à réduire la PIO diminue avec le temps chez la majorité des patients. Même si certains patients ont pu être traités avec succès sur de plus longues périodes, l'effet bénéfique n'excède pas un mois chez la plupart des patients (tachyphylaxie).

La distribution tissulaire de l'apraclonidine, de la concentration la plus élevée à la concentration la plus faible, se répartit comme suit : cornée > iris-corps ciliaire > humeur aqueuse > cristallin > humeur vitrée. La demi-vie d'élimination de l'apraclonidine dans l'humeur aqueuse est d'environ 2 heures.

Son ajout chez des patients utilisant déjà deux médicaments réduisant la formation d'humeur aqueuse (c'est-à-dire bêta-bloquants plus inhibiteur de l'anhydrase carbonique), comme un traitement médical maximal toléré, ne se traduit pas nécessairement par un effet bénéfique supplémentaire.

BRIMONIDINE (COLLYRE – ALPHAGAN® ET GÉNÉRIQUES ; GEL (MIRVAZO®))

La brimonidine est 28 fois plus sélective des récepteurs alpha-2 que l'apraclonidine et 1000 fois plus sélective des récepteurs alpha-2 que des récepteurs alpha-1. Du fait de cette sélectivité, on n'observe aucune mydriase, ni vasoconstriction des microvaisseaux, associée aux xénogreffes de rétine humaine. La brimonidine a été développée à la concentration de 0,2 % instillée 2 fois par jour, ce qui permet une réduction de la PIO de 22 à 28 %. Le pic d'action, 2 heures après l'instillation, permet d'observer une réduction de la PIO de 6,7 mmHg et, 12 heures après l'instillation, de 4,3 mmHg.

On dispose de :

- collyre de tartrate de brimonidine à 0,2 % seul et en association avec :
  - la brinzolamide (Simbrinza®) ;
  - le timolol (Combigan®).
- gel de tartrate de brimonidine à 0,5 %.

La brimonidine peut ainsi être utilisée pour réduire les pics de PIO post-laser et également en traitement chronique du glaucome. La baisse pressionnelle obtenue à la posologie de 2 instillations par jour est d'environ de 20 à 25 % suivant les études. Contrairement à l'apraclonidine, elle semble donner moins d'échappement thérapeutique.

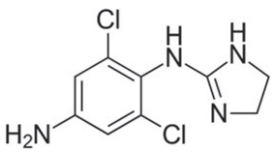


Fig. 18-12 ***Structure de l'apraclonidine.***

EFFETS INDÉSIRABLES – CONTRE- INDICATIONS

APRACLONIDINE

Les effets indésirables immédiats sont principalement locaux, liés à l'activité alpha-1 : relèvement de la paupière, blanchissement transitoire de la conjonctive (vasoconstriction) et mydriase.

En utilisation prolongée (plus de 3 à 4 mois), plus d'un un tiers des patients développent une intolérance ou une allergie, avec des signes de nature et d'intensité variables : prurit, gêne, larmoiement, hyperhémie conjonctivale, chémosis, eczéma des paupières.

Du point de vue systémique, compte tenu de l'effet alpha-1, l'apraclonidine est contre-indiquée en cas de pathologie cardiovasculaire sévère ou instable. L'effet indésirable systémique le plus souvent rapporté est la sécheresse de la bouche (5 à 10 %).

BRIMONIDINE

On peut observer des réactions d'allergie ou d'intolérance, majorées avec le temps : 5 % à 3 mois et entre 9 et 12 % à 1 an.

Les effets systémiques les plus fréquents sont : sécheresse buccale, fatigue, somnolence, vertiges.

Compte tenu du passage de la molécule dans le système nerveux central, elle est contre-indiquée chez le nouveau-né et l'enfant en raison du risque de dépression respiratoire.

Ces médicaments sont également contre-indiqués en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).

Il n'existe actuellement pas de collyre d'alpha-2 agoniste sans conservateur à utiliser en traitement au long cours.

Alpha-2 agonistes – règles d'or

- Les alpha-2 agonistes sont indiqués en deuxième ou troisième intention, notamment en combinaison si la PIO n'a pas pu être contrôlée. Ils sont à éviter si possible en traitement au long cours si une chirurgie filtrante est envisagée.
- L'apraclonidine doit être principalement utilisée en prévention des pics d'hypertonie oculaire.
- La prescription d'apraclonidine 0,5 % impose la vérification de la gonioscopie afin d'éliminer une étroitesse de l'angle.

Analogues des prostaglandines

Les prostaglandines sont un groupe de composés lipidiques dérivés de l'acide arachidonique, biosynthétisées par la plupart des cellules de l'organisme. Elles ont une demi-vie courte dans les milieux biologiques et agissent localement par effet autocrine ou paracrine. Seules les prostaglandines de la série 2 (issues de l'acide eicosatétraénoïque, acide arachidonique) semblent avoir une importance biologique. Les enzymes responsables de synthèse à partir de l'acide arachidonique sont les cyclo-oxygénases (COX), dont il existe une forme constitutive (COX-1) et une forme inductible (COX-2).

Les analogues des prostaglandines (APG) sont des molécules de synthèse reproduisant les effets des prostaglandines naturelles endogènes. Ce sont les collyres hypotonisants les plus efficaces. La posologie simple de ces médicaments (une seule instillation par jour) et leur efficacité en ont fait un traitement de première intention.

Plusieurs médicaments sont actuellement disponibles : latanoprost (Xalatan®), bimatoprost (Lumigan®), travoprost (Travatan®), tafluprost (Zioptan®), unoprostone (Rescula®).

Une méta-analyse permettant de comparer l'efficacité des médicaments antiglaucomateux a rapporté que les APG bimatoprost, travoprost et latanoprost étaient les médicaments les plus efficaces pour réduire la PIO : réduction de 28 % (au minimum de concentration tissulaire) à 31 % (au pic de concentration). Cela se traduit, respectivement, par une réduction de la PIO de 6,5 à 8,4 mmHg.

Leur activité optimale est obtenue par administration le soir.

■ MÉCANISMES D'ACTION

Les APG utilisés pour réduire la PIO sont des dérivés d'une prostaglandine particulière, la prostaglandine F2 alpha.

La prostaglandine F2 alpha (fig. 18-13) avait montré un effet réducteur de la PIO de façon expérimentale en agissant sur un des huit récepteurs (DP, EP1, EP2, EP3, EP4, TP, IP, FP) de cette prostaglandine : le récepteur FP.

Un agoniste de ce récepteur FP a été développé : le latanoprost (fig. 18-14), puis d'autres médicaments ont été commercialisés : le travoprost et le tafluprost. Le bimatoprost a été décrit structuralement comme un prostamide et pourrait avoir un mécanisme d'action différent (il est hydrolysé en 17 phényl-PG F2 alpha qui est également un agoniste des récepteurs FP), mais ces données sont controversées et le bimatoprost est considéré comme un APG.

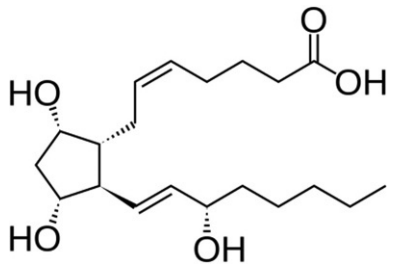


Fig. 18-13 *Structure de la prostaglandine F2 alpha.*

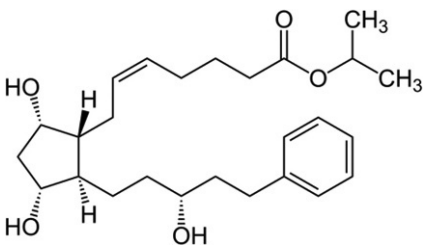


Fig. 18-14 *Structure du latanoprost.*

Ces molécules, qui sont des promédicaments sous forme d'esters, traversent la cornée et deviennent biologiquement actives après avoir été hydrolysées par les estérases de la cornée.

Les APG entraînent un remodelage de la matrice extracellulaire du corps ciliaire et de la sclère, ce qui conduit à une modification de perméabilité des tissus (par activation des métalloprotéinases) et un élargissement des espaces musculaires ciliaires. C'est par l'activation de cette voie d'évacuation, la voie uvéosclérale, que l'évacuation de l'humeur aqueuse se majore, entraînant ainsi une baisse significative de la PIO.

Ces molécules (sauf le bimatoprost) n'ont pas d'action sur l'excrétion trabéculaire de l'humeur aqueuse, ni sur la sécrétion de l'humeur aqueuse.

Leur mode d'action original sur la voie uvéosclérale qui ne dépend pas de la PIO (contrairement à la voie trabéculaire) en fait des traitements de choix pour les glaucomes à basse tension.

■ LES DIFFÉRENTS MÉDICAMENTS

LATANOPROST (XALATAN® VIZILATAN® MONOPROST® ET GÉNÉRIQUES)

Ce médicament est commercialisé sous forme de collyre à 50 µg/ml (0,005 %) et en association avec le timolol (Xalacom® et génériques).

BIMATOPROST (LUMIGAN® ET GÉNÉRIQUES)

Ce médicament est commercialisé sous forme de collyre à 0,01 % et 0,03 %, et en association (0,03 %) avec le timolol (Ganfort®).

■ EFFICACITÉ

La baisse de la PIO débute 3 à 4 heures après l'instillation pour être maximale entre la 8e et la 12e heure. Cette durée d'action permet une posologie d'une instillation par jour et explique qu'instillée le soir la molécule soit plus efficace, avec une baisse pressionnelle de 30 à 35 % en moyenne. Certaines méta-analyses retrouvent une baisse pressionnelle un peu plus importante avec le bimatoprost. Ces différences d'efficacité sont faibles, de l'ordre de 1 mmHg.

Plusieurs études montrent que le tafluprost aurait une efficacité moindre, comme l'unoprostone, dont l'efficacité ne serait pas supérieure à celle du timolol, avec la nécessité de 2 instillations par jour.

La posologie journalière recommandée pour les autres APG est d'une seule instillation quotidienne ; l'augmentation de la posologie ne potentialise pas cet effet et pourrait même le réduire.

Le maximum d'efficacité peut être atteint en 3 à 5 semaines en raison du temps d'action de la molécule sur le remodelage tissulaire.

Les nombreuses études et méta-analyses analysant l'efficacité des APG sur la PIO retrouvent une réduction moyenne de 31 à 33 % au pic d'efficacité et 28 à 29 % au minimum de concentration tissulaire. Ce sont actuellement les molécules les plus efficaces en collyre pour réduire la PIO.

EFFETS INDÉSIRABLES – CONTRE-INDICATIONS

Compte tenu de la concentration plasmatique très faible et du métabolisme rapide (demi-vie de 17 minutes) des APG, aucun effet systémique n'est observé. Cependant, il peut exister un effet agoniste partiel sur un des récepteurs de la prostaglandine F2 alpha, le récepteur TP, qui, par action sur les fibres musculaires lisses, peut expliquer la survenue d'exacerbation de crises en cas d'asthme sévère (précaution d'emploi).

L'hyperhémie conjonctivale est l'effet indésirable local le plus fréquent. Elle n'est pas liée à une action vasodilatatrice directe, mais elle est médiée par les fibres trigéminales et la libération locale de monoxyde d'azote (NO). L'incidence de cette hyperhémie varie d'une étude à l'autre, mais peut atteindre 40 %. Elle est plus importante avec le bimatoprost 0,3 % et moindre avec le travoprost et le latanoprost.

L'effet indésirable spécifique de cette classe est la pigmentation de l'iris et de la peau péri-oculaire, liée à l'augmentation du nombre de mélanosomes à l'intérieur du mélanocyte. Il n'y a pas d'action sur la multiplication des mélanocytes, évitant le risque de développement de mélanome de l'uvée. Cette pigmentation débute dans les premiers mois de traitement et semble moins fréquente avec le bimatoprost.

Changement de couleur des yeux

Les collyres d'analogues de prostaglandines (APG), en particulier de latanoprost, sont susceptibles de modifier progressivement et irréversiblement la couleur des yeux, en augmentant la quantité de pigments bruns dans l'iris. Avant l'instauration du traitement, les patients doivent être informés du risque de modification permanente de la couleur de l'œil. Le traitement d'un seul œil peut avoir pour conséquence une hétérochromie définitive.

Ce changement de couleur des yeux a surtout été observé chez des patients ayant l'iris de plusieurs couleurs, c'est-à-dire bleu-marron, gris-marron, jaune-marron ou vert-marron. Dans les essais cliniques avec le latanoprost, le début de ce changement de couleur des yeux survient en général dans les huit premiers mois du traitement, rarement lors de la deuxième ou troisième année, et n'a pas été observé après la quatrième année de traitement. Le taux de progression de la pigmentation irienne diminue avec le temps et est stable au bout de 5 ans. Les effets de l'augmentation pigmentaire au-delà de 5 ans n'ont pas été évalués. Dans un essai clinique en ouvert étudiant la tolérance du latanoprost sur 5 ans, 33 % des patients ont développé une pigmentation de l'iris. L'incidence la plus élevée est observée chez les patients ayant l'iris de couleur jaune-marron. Chez les patients ayant des yeux bleus de couleur uniforme, aucun changement de couleur n'a été observé et, chez les patients ayant des yeux de couleur uniforme, gris, verts ou marron, ces changements de couleur ont rarement été observés.

La modification de la couleur de l'iris est due à une augmentation de la teneur en mélanine des mélanocytes du stroma de l'iris et non à une augmentation du nombre de mélanocytes. Généralement, la pigmentation brune entourant la pupille s'étend de façon concentrique vers la périphérie dans les yeux concernés, et l'iris peut devenir, totalement ou partiellement, brun plus foncé. Aucune augmentation ultérieure de la pigmentation brune de l'iris n'a été observée après l'arrêt du traitement. Cet effet n'a été associé à aucun symptôme, ni modification pathologique dans les essais cliniques jusqu'à ce jour.

D'autres effets locaux ont été observés : hypertrichose (élongation et épaississement des cils), trichiasis (déviation anormale des cils, d'origine congénitale ou acquise, caractérisée par leur mauvaise direction ou une position aberrante sur le bord libre palpébral – dont la statique n'est pas, ou peu, modifiée –, avec frottement des cils contre le globe oculaire par leur extrémité), distichiasis (dédoublement de la rangée de cils, la rangée surnuméraire étant localisée près du globe oculaire, ce qui est à l'origine de conjonctivite, de kératite ou d'entropion, voire d'ulcération ou d'opacification de la cornée), hyperpigmentation du tissu cutané palpébral, hypertrichose péri-oculaire. Plus récemment, ont été décrits des cas d'atrophie de la graisse orbitaire avec énophtalmie.

Quelques rares cas d'œdème maculaire cystoïde ont été décrits chez des patients ayant des yeux « prédisposés » (chirurgie de la cataracte compliquée de rupture capsulaire, capsulotomie postérieure). Ils sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Des réactivations d'herpès ont également été décrites ainsi que de rares cas d'uvéites. Chez les sujets phakes, plusieurs études n'ont pas retrouvé de rupture de la barrière hémato-aqueuse lors de l'utilisation de latanoprost, de bimatoprost, de travoprost ou d'unoprostone, mais l'administration excessive de latanoprost (4 fois par jour) peut induire une réaction inflammatoire de la chambre antérieure, résolutive à l'arrêt du traitement. Sur de larges séries, l'incidence de l'uvéite chez des patients traités par latanoprost est comparable à l'incidence de l'uvéite lors du traitement par les autres médicaments.

Une étude a montré que l'utilisation d'APG (latanoprost, bimatoprost, travoprost) sur yeux uvéitiques présentant une hypertonie oculaire ou un glaucome, suivie pendant 6 mois, ne majore ni la fréquence de récidive d'uvéites antérieures, ni celle de survenue d'œdème maculaire cystoïde, par rapport aux autres traitements antiglaucomateux (bêta-bloquant, alpha-agoniste, IAC topique ou systémique).

Afin de limiter les problèmes de surface oculaire, des APG sans conservateurs ou sans chlorure de benzalkonium ont été développés. Ces collyres permettent également de préserver la conjonctive si une chirurgie du glaucome devait être réalisée ultérieurement. En effet, l'instillation au long cours de collyres « conservés » altère la conjonctive et pénalise la cicatrisation conjonctivale en cas de chirurgie du glaucome.

Analogues des prostaglandines – règles d'or

- Les APG sont les collyres les plus efficaces et les plus prescrits pour réduire la PIO.
- Le patient doit être informé des effets indésirables locaux, car certains sont irréversibles : pigmentation de l'iris, allongement et déformation des cils.

Inhibiteurs des Rho-kinases

MÉCANISMES D'ACTION

Les Rho-kinases sont impliquées dans la régulation des protéines Rho, ce qui en fait des médicaments directement actifs sur le cytosquelette. Les Rho-kinases ROCK1 et ROCK2 comportent une kinase N-terminale qui permet la phosphorylation de leurs protéines cibles, les protéines Rho, et un site de liaison

spécifique pour celles-ci. Les Rho-kinases passent de l'état inactivé (forme guanosine diphosphate) à l'état activé (forme guanosine triphosphate) sous l'effet d'un stimulus (par exemple la présence d'acide arachidonique, de sphingosylphosphorylcholine ou de signaux apoptotiques), ce qui leur permet de se lier aux protéines Rho. Ces kinases possèdent également un domaine auto-inhibiteur C-terminal, riche en cystéine.

Les Rho-kinases, une fois activées, stimulent les interactions actine/myosine, ce qui conduit à la formation de complexes d'adhésion. Elles favorisent également la rigidité des filaments d'actine et modulent les microtubules. Cet ensemble de mécanismes favorise la contractilité et la rigidité cellulaire, ce qui impacte particulièrement les mouvements et les contractions des muscles lisses.

En inhibant ces Rho-kinases, on obtient des effets variés qui vont de l'augmentation du flux sanguin (vasodilatation liée à la relaxation cellulaire) à une activité antitumorale et antifibrotique (limitation de la motilité et division cellulaire) en passant par la prévention de la dégénérescence axonale (d'où la notion de neuroprotection).

L'action sur le cytosquelette du réseau trabéculaire et du canal de Schlemm, associée à l'augmentation de la porosité de l'endothélium expliquerait la réduction de la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse obtenue avec ces médicaments.

LES DIFFÉRENTS MÉDICAMENTS ET PROPRIÉTÉS

Aucun des représentants de cette classe thérapeutique n'est disponible en France.

NÉTARSUDIL

Le nétarsudil (AR-13324) (fig. 18-15) est le principe actif d'un collyre hypotonisant commercialisé aux États-Unis depuis décembre 2017 sous le nom de Rhopressa®. Une demande d'AMM pour ce médicament est en cours d'examen en France sous le nom de Rhokiinsa®.

Le mécanisme antiglaucomateux repose sur la diminution de la production d'humeur aqueuse, la baisse de la résistance à son écoulement, la dilatation du maillage trabéculaire et du tissu conjonctif juxtacanaliculaire, et une vasodilatation veineuse permettant une diminution de la pression veineuse épisclérale, dont le mécanisme pourrait également être attribué à l'inhibition du transporteur de noradrénaline.

RIPASUDIL

Le ripasudil (K-115), Glanatec® (fig. 18-16), est un collyre hypotonisant qui a obtenu une AMM au Japon en septembre 2014.

Des études évaluent les combinaisons thérapeutiques associant les inhibiteurs des Rho-kinases avec des bêta-bloquants ou des APG.

FASUDIL

Le fasudil (fig. 18-17) est un traitement des vasospasmes cérébraux qui a obtenu sa mise sur le marché en Chine et au Japon. Il n'est pas utilisé comme hypotonisant oculaire.

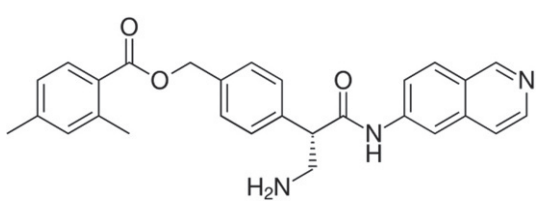


Fig. 18-15 *Structure du nétarsudil.*

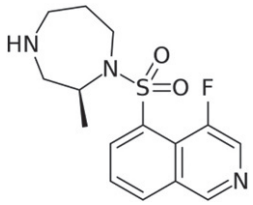


Fig. 18-16 *Structure du ripasudil.*

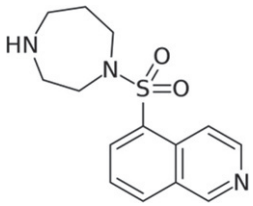


Fig. 18-17 *Structure du fasudil.*

EFFICACITÉ

Dans les études de phase I, la réduction maximale de la PIO avec le nétarsudil 0,02 % est obtenue 4 heures après l'instillation. Elle était de 3,01 mmHg. D'autres études ont mis en évidence une baisse allant jusqu'à 5,7 mmHg. Cette molécule a démontré sa non-infériorité par rapport à des APG et des bêta-bloquants. Elle aurait un effet adjuvant des APG en combinaison fixe avec elles. Son effet sur la PIO serait plus prolongé que les autres inhibiteurs des Rho-kinases. Les études ont démontré la non-infériorité d'une instillation quotidienne de nétasurdil 0,02 % versus deux instillations.

Pour le ripasudil, la réduction obtenue est comprise en 2 et 4,8 mmHg, selon les études.

On évalue l'intérêt potentiel de l'utilisation de ces médicaments dans la phase postopératoire de la chirurgie filtrante, avec l'objectif de limiter les phénomènes de cicatrisation de la bulle de filtration dans le cadre d'études in vitro et sur les modèles animaux.

EFFETS INDÉSIRABLES – CONTRE-INDICATIONS

Les effets indésirables sont principalement locaux et comprennent l'hyperhémie conjonctivale, les hémorragies sous-conjonctivales (microhémorragies), la conjonctivite allergique (apparaît en moyenne après 12 semaines de traitement), la blépharite, les larmoiements, les dépôts cornéens de type *cornea verticillata* (dans les trois premiers mois). Ces effets indésirables locaux semblent être dose-dépendants (une instillation quotidienne présente un profil de tolérance plus acceptable que deux) et réversibles à l'arrêt.

Il n'y pas, à ce jour, de contre-indication connue liée à des interactions médicamenteuses ou à un passage systémique.

Règles d'or – inhibiteurs des Rho-kinases

- Il s'agit d'une nouvelle classe d'hypotonisants oculaires. Ils ne sont pas commercialisés en France. Le ripasudil montre une efficacité démontrée sur des études de non-infériorité.
- Il ne présente pas de contre-indications générales, mais il convient d'être vigilant par rapport à la tolérance locale.
- Cette molécule peut être intéressante comme adjuvant aux traitements hypotonisants traditionnels et ouvre de nouvelles voies de réduction de la PIO. Son champ d'application pourrait être étendu par la suite.

Donneurs d'oxyde nitrique

MÉCANISME D'ACTION

Également appelés inhibiteurs de la phosphodiestérase-5, les donneurs d'oxyde nitrique ont été présentés pour la première fois à l'ARVO (Association for Research in Vision and Ophthalmology) en 2019 et sont en cours de développement. Ils permettraient une réduction de la PIO par un double mécanisme d'évacuation de l'humeur aqueuse : par le réseau trabéculaire et la voie uvéosclérale.

L'oxyde nitrique ou monoxyde d'azote (NO) présente un effet sur la relaxation des muscles lisses (ce médiateur était autrefois connu sous le nom d'*epithelium-derived relaxing factor* [EDRF]) et un effet anti-apoptotique. L'enzyme appelée NO synthase endothéliale (il en existe trois sous-types) permet l'oxydation de L-arginine en L-hydroxyarginine, qui est elle-même transformée après réduction en NO et citrulline (fig. 18-18).

Une fois produit, le NO, molécule extrêmement instable et à durée de vie courte, traverse la membrane plasmique endothéliale et active la guanylate cyclase soluble pour produire de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc) qui conduit à la sortie de potassium et de calcium hors de la cellule, ce qui génère une vasodilatation puissante sur les fibres vasculaires lisses. Le NO a également un rôle de neurotransmetteur au niveau neuronal et de médiateur des facteurs de croissance vasculaires endothéliaux (VEGF), ce qui lui permet d'inhiber l'agrégation et l'adhésion plaquettaires. En forte concentration, il peut se révéler cytotoxique.

Le NO pourrait jouer un rôle dans la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse du mur interne du canal de Schlemm et dans l'amélioration de la perfusion de la tête du nerf optique. Il est retrouvé dans les chambres antérieure et postérieure, et les mécanismes de régulation dans lesquels il est impliqué au niveau vasculaire seraient similaires à ceux qui modulent le trabéculum et le canal de Schlemm. Cette hypothèse serait corroborée par une étude qui a mis en évidence un lien entre des polymorphismes d'une NO synthase endothéliale et un risque majoré de glaucome. Par ailleurs, un dysfonctionnement endothélial avec altération de la NO synthase endothéliale peut conduire à une vasoconstriction, phénomène associé aux glaucomes à pression normale.

LES DIFFÉRENTS MÉDICAMENTS ET PROPRIÉTÉS

Le latanoprostène bunod 0,024 % (NCX 1741) (fig. 18-19) est commercialisé sous le nom de Vyzulta® dans divers pays, dont les États-Unis, mais n'est pas disponible en Europe. Il associe un donneur d'oxyde nitrique au latanoprost.

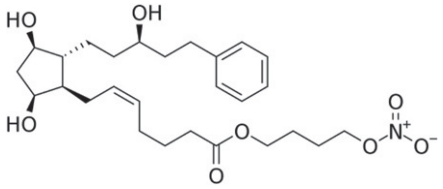


Fig. 18-19 ***Structure du latanoprostène Bunod 0,024 %.***

Le NCX 470 est un analogue du bimatoprost donneur d'oxyde nitrique de deuxième génération en cours de développement.

EFFICACITÉ ET INDICATIONS

Le latanoprostène bunod 0,024 %, instillé une fois par jour, aurait montré sa supériorité par rapport au timolol instillé 2 fois par jour et au latanoprost instillé une fois par jour.

La baisse de pression obtenue au bout de 3 mois de traitement est de 32 % dans une étude par rapport à la valeur initiale. Cette baisse semble être efficace tout au long du nycthémère et plus particulièrement le matin, où une montée de la PIO est souvent observée chez les glaucomateux. Cette combinaison semblerait limiter les pics pressionnels par rapport à d'autres médicaments. D'autres études font état d'une baisse de la PIO allant de 22 % à 26 %.

EFFETS INDÉSIRABLES ET CONTRE-INDICATIONS

Les effets indésirables rapportés sont une hyperhémie conjonctivale, une irritation oculaire, une kératite ponctuée superficielle modérée, une douleur au moment de l'instillation, une hypertrichose ciliaire, une pigmentation de l'iris et des paupières. Pour le moment, aucun effet général impliquant une contre-indication n'a été rapporté.

Règles d'or – donneurs d'oxyde nitrique

- Il s'agit d'une des thérapeutiques hypotonisantes les plus récentes qui, pour le moment, n'existe qu'en combinaison fixe avec des analogues de prostaglandines. Leur effet (hors associations) sur la PIO n'a pas été évalué.
- Un médicament est commercialisé aux États-Unis avec un profil de tolérance satisfaisant, et d'autres sont en cours de développement.

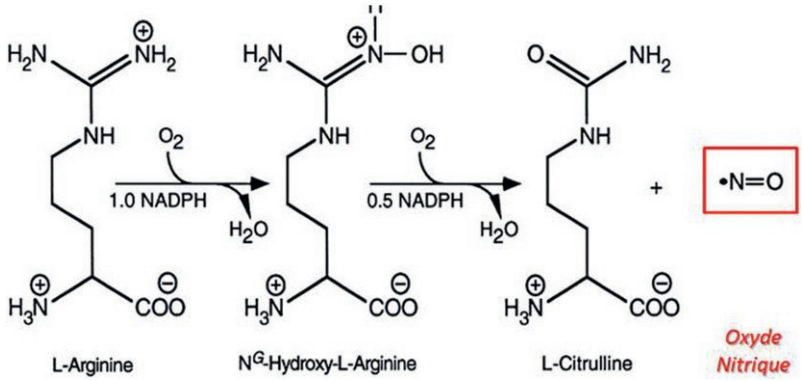


Fig. 18-18 ***Structures de la L-arginine, la L-hydroxyarginine, de la L-citrulline et de l'oxyde nitrique.***

Agents hyperosmotiques

Ces médicaments sont utilisés en situation d'urgence pour diminuer la PIO. Ils ont une durée d'action limitée, des effets indésirables importants, et ne sont donc pas utilisés en traitement chronique des hypertonies oculaires.

MÉCANISME D'ACTION

Le mécanisme d'action repose sur le mécanisme de l'osmose. L'augmentation de l'osmolarité générée par l'administration de ces substances entraîne un passage de l'eau du compartiment vitréen (le moins concentré) vers le compartiment plasmatique (le plus concentré), et cette déshydratation du corps vitré entraîne une baisse de la PIO.

D'autres mécanismes peuvent aussi expliquer la diminution de la PIO : baisse de la sécrétion d'humeur aqueuse par séquestration vasculaire et élévation de la pression oncotique sanguine, effet rétroactif central sur la production d'humeur aqueuse.

LES DIFFÉRENTS MÉDICAMENTS

MANNITOL

Le mannitol (fig. 18-20) est un médicament fréquemment utilisé dans le traitement hospitalier du glaucome aigu. Il est administré par voie intraveineuse concentrée à 10 % ou 20 %. Il doit être perfusé relativement rapidement pour obtenir l'hyperosmolarité plasmatique sous surveillance hospitalière à la posologie de 8 à 10 ml/kg (ou 1 à 1,5 g/kg). Il est habituel de perfuser 250 à 500 ml en 30 à 60 minutes. Il faut cependant être prudent chez le sujet âgé ou en cas de pathologie cardiovasculaire. Une surcharge volémique aiguë doit être évitée, notamment si la perfusion est trop rapide. La surveillance clinique au cours de l'osmothérapie doit comprendre des contrôles de l'équilibre hydroélectrolytique, de l'équilibre acidobasique, de l'osmolarité sérique, de la fonction rénale, de la fonction cardiaque et de la pression artérielle.

Le délai d'action est de 20 minutes, avec un pic d'efficacité au bout de 30 à 60 minutes, et la baisse pressionnelle dure quelques heures (2 à 6 heures).

Une étude a montré que la perfusion de 100 ml de mannitol à 20 % en 20 minutes permettait de réduire la PIO et approfondissait la profondeur de la chambre antérieure en préopératoire d'une chirurgie de la cataracte, notamment en cas d'angle étroit ou de petit œil à risque de complications.

GLYCÉROL

Le glycérol (glycérine) peut être prescrit per os à la posologie de 1 g/kg. L'effet pressionnel est rapide (30 minutes) et dure quelques heures (4 à 6 heures). Il peut être préparé en préparation magistrale ou hospitalière car il n'est plus commercialisé, bien que sa prescription soit utile en cas de crise de glaucome aigu (le *Formulaire National*, juillet 2014, propose une préparation de glycérol à 0,644 g/l).

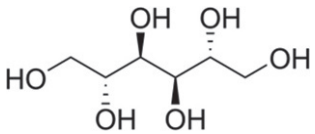


Fig. 18-20 ***Structure du mannitol.***

EFFETS INDÉSIRABLES ET CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications du mannitol sont liées à l'impact rénovasculaire des médicaments hyperosmotiques : oligurie ou anurie persistante après la perfusion test, insuffisance cardiaque sévère, œdème pulmonaire, déshydratation, hémorragie intracrânienne, obstructions des voies urinaires.

Les effets indésirables sont potentiellement graves mais rares (acidose, hyponatrémie, hyperkaliémie, hyperhydratation, notamment au début du traitement), et en cas de surdosage, il peut exister une hypotension artérielle ou une décompensation cardiovasculaire. Peuvent également survenir : céphalées, étourdissements, convulsions, sécheresse buccale, nausées, vomissements, douleurs abdominales, rétention urinaire, polyurie.

Agents hyperosmotiques – règles d'or

Les agents hyposmotiques sont à utiliser de façon ponctuelle, en urgence, pour le traitement des crises aiguës en raison de leurs effets indésirables et de leur mode d'administration.

Combinaisons fixes

GÉNÉRALITÉS

Les combinaisons fixes sont des préparations ophtalmiques topiques contenant plusieurs principes actifs en solution ou en suspension. Elles sont composées de molécules de mécanismes d'action différents et complémentaires.

Elles présentent de nombreux avantages :

- lorsque qu'une bithérapie est nécessaire, elles évitent l'instillation d'une première goutte puis d'une deuxième avec le risque de dilution de la première goutte par la deuxième et, donc, une diminution d'efficacité ;
- elles améliorent l'observance thérapeutique. Plusieurs études ont montré un lien entre le nombre de gouttes à instiller quotidiennement et l'observance ;
- elles limitent l'exposition aux conservateurs dont l'effet est délétère sur la conjonctive et la cornée en cas d'instillation au long cours. Certaines associations fixes existent avec des flacons filtrant le conservateur (timolol-dorzolamide), d'autres en unidoses (timolol-bimatoprost) ;
- elles améliorent la tolérance. La quasi-totalité des associations fixes contiennent du timolol et cette association permet de limiter les effets indésirables de la seconde molécule. Le timolol aurait en effet une action sur l'induction de NO, expliquant la limitation de ces effets indésirables.

Malgré ces avantages, les associations fixes ne sont, en théorie, pas considérées comme des traitements de première intention, mais elles sont utiles en cas d'échec d'une monothérapie. En effet, la conjugaison de molécules additionne les effets indésirables et il est difficile de savoir quelle est la molécule efficace. Le recours à l'association fixe peut masquer l'inefficacité d'un des composants et conduire à traiter un patient par un principe actif inefficace mais à risque d'effets indésirables.

Cependant, dans certains cas (glaucome avancé, PIO de départ élevée), il est licite et recommandé de débuter par une association fixe.

L'efficacité des combinaisons fixes est supérieure à celle de chacun de ses composants et généralement comparable aux associations instillées séparément.

LES DIFFÉRENTES COMBINAISONS FIXES

COMBINAISONS TIMOLOL + IAC

Deux combinaisons fixes existent associant :

- timolol + dorzolamide ;
- timolol + brinzolamide.

L'association timolol-dorzolamide existe en flacons « filtrants », évitant ainsi la présence de conservateur. La posologie est d'une instillation matin et soir. Elle est plus efficace que ses composants et équivalente à l'association libre. Il en est de même avec l'association timolol-brinzolamide.

La baisse de la PIO est de 9 mmHg (32,7 %) au pic et de 7,73 mmHg (27 %) au creux, soit une efficacité comparable aux APG.

COMBINAISON TIMOLOL + BRIMONIDINE

Cette combinaison associe le timolol 0,5 % et la brimonidine 0,2 %, en collyre avec conservateur, instillée matin et soir. Elle permettrait de mieux lisser les pics de PIO diurne en comparaison avec la brimonidine instillée 3 fois par jour.

COMBINAISON TIMOLOL + APG

Trois combinaisons sont disponibles en France :

- timolol + latanoprost ;
- timolol + travoproste ;
- timolol + bimatoprost.

Leur posologie est d'une instillation par jour prônée le soir.

Les différences d'efficacité entre l'instillation de l'APG et l'association fixe est relativement faible. Ces combinaisons semblent un peu plus efficaces que les associations timolol + brimonidine ou timolol + IAC.

Une méta-analyse portant sur 20 études et 400 patients comparant ces trois associations fixes montre que toutes les associations sont plus efficaces par rapport à leur constituant en monothérapie et que l'association bimatoprost-timolol est plus efficace que les deux autres. Cette association existe en unidoses sans conservateur. Comme avec les autres associations fixes contenant du timolol, l'incidence des effets indésirables est moindre avec l'association fixe, notamment l'hyperhémie conjonctivale.

COMBINAISON IAC + BRIMONIDINE

Une seule existe associant brinzolamide et brimonidine instillée 2 fois par jour. Sa tolérance est moyenne et elle n'existe que sous forme conservée, pénalisant sa possibilité d'être utilisée au long cours, notamment si une chirurgie filtrante est à envisager.

La figure 18-21 représente les différentes combinaisons fixes.

Combinaisons fixes – règles d'or

- Les combinaisons fixes sont à privilégier en cas de bi- ou trithérapies.
- Elles sont mieux tolérées que l'instillation séparées des mêmes molécules.
- Elles améliorent l'observance et limitent l'instillation de conservateurs.
- La majorité des associations fixes contiennent du timolol et une contre-indication aux bêta-bloquants doit être recherchée avant de les prescrire.

Hypotonisants oculaires – règles d'or

- La prescription d'un médicament hypotonisant doit être réalisée après un bilan incluant notamment pachymétrie et gonioscopie. Il doit être individualisé.
- Le seul traitement qui permette l'ouverture de l'angle iridocornéen est la pilocarpine qui peut être prescrite en attente de la réalisation d'un geste chirurgical ou par laser.
- Il faut débuter un traitement hypotonisant par une monothérapie. Dans de rares cas (glaucome avancé, PIO de départ très élevée), une combinaison thérapeutique peut être débutée.
- Il ne faut pas penser que plus on additionne, plus on est efficace ; c'est souvent le contraire. Il ne faut donc pas, en cas de progression du glaucome malgré un traitement toléré, ajouter inconsidérément un médicament à un autre, car il existe d'autres options thérapeutiques (laser, chirurgie).
- L'addition au long cours de collyres, notamment avec conservateurs, est nocive pour la conjonctive et la cornée, et peut pénaliser une chirurgie ultérieure en majorant le risque d'échec en raison d'une mauvaise cicatrisation postopératoire.

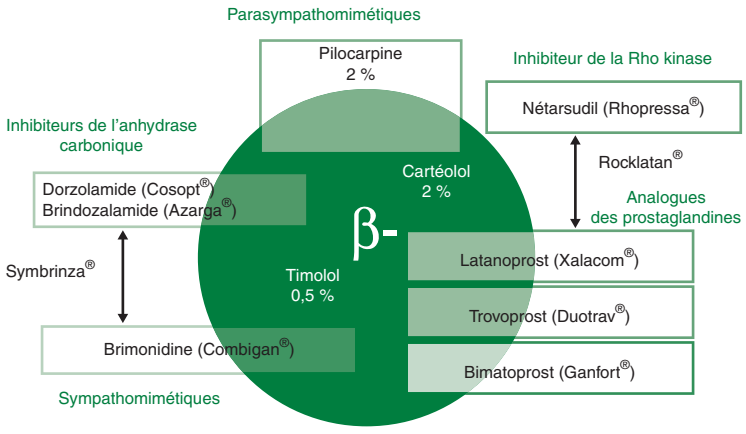


Fig. 18-21 ***Schéma des associations de médicaments antiglaucomateux.***

- La quasi-totalité des associations fixes contiennent un bêta-bloquant et les contre-indications (notamment cardiovasculaire et pulmonaire) à cette classe thérapeutique doivent être documentées.
- Lorsqu'un médicament n'est pas efficace, il n'est pas recommandé de le changer pour un autre de la même classe thérapeutique.
- En cas d'association de traitement, il ne faut pas associer des molécules de la même classe thérapeutique, mais préférer des combinaisons de molécules dont le mécanisme d'action est différent.
- Lorsqu'un médicament n'est pas efficace sur la PIO, il faut refaire un bilan incluant une gonioscopie (et une pachymétrie) avant de changer de médicament ou d'en ajouter un autre.
- Le pourcentage de réduction de la PIO n'est pas un critère unique d'efficacité, ce d'autant qu'il existe des variations nycthémérales de la PIO. On se fonde davantage sur l'évolution de la perte en fibres ou du champ visuel.

L'encadré 18-1 fournit une liste de spécialités pharmaceutiques pouvant être prescrites comme hypotonisants oculaires.

Encadré 18-1

Liste des spécialités pharmaceutiques susceptibles d'être prescrites comme hypotonisants oculaires

- Alphagan® 0,2 %
- Azarga®
- Azopt®
- Bétagan® 0,5 %
- Bétagan® 0,5 % unidose
- Bétoptic® 0,25 % susp opht
- Bétoptic® 0,25 % susp opht unidose
- Bétoptic® 0,5 %
- Bimatoprost® EG 0,3 %
- Bimatoprost® Mylan 0,3 %
- Bimatoprost® Sandoz 0,3 %
- Bimatoprost® Mylan 0,1 %
- Brimonidine® Chauvin
- Brimonidine® EG
- Brimonidine® Mylan
- Brimonidine® Ratiopharm
- Brimonidine® Sandoz
- Brimonidine® Teva
- Brinzolamide®/Timolol® EG
- Brinzolamide®/Timolol® Mylan
- Brinzolamide® Biogaran
- Brinzolamide® Cristers
- Brinzolamide® Mylan
- Brinzolamide® Sandoz
- Cartéol® 1 %
- Cartéol® 2 %
- Cartéol®1 % LP unidose
- Cartéol® 1 % LP
- Cartéol® 2 % LP unidose
- Cartéol® 2 % LP
- Combigan®
- Cosidime®
- Cosopt®
- Dorzolamide® Arrow
- Dorzolamide® BGR
- Dorzolamide® Biogaran
- Dorzolamide® Cristers
- Dorzolamide® EG
- Dorzolamide® Mylan
- Dorzolamide® Teva
- Dorzolamide®/Timolol® Biogaran
- Dorzolamide®/Timolol® Cristers
- Dorzolamide®/Timolol® EG
- Dorzolamide®/Timolol® Mylan
- Dorzolamide®/Timolol® Sandoz
- Dorzolamide®/Timolol® Teva
- Dorzolamide®/Timolol® Zentiva
- Dualkopt®
- Duotrav®
- Ganfort®
- Ganfort® unidose
- Geltim® LP 1 mg/g unidose
- Iopidine® 0,5 %
- Iopidine® 1 % unidose
- Isopto-Pilocarpine® 2 % collyre
- Latanoprost® Arrow
- Latanoprost® Biogaran
- Latanoprost® Chauvin
- Latanoprost® EG
- Latanoprost® Mylan
- Latanoprost® Noridem
- Latanoprost® Pfizer
- Latanoprost® Ranbaxy
- Latanoprost® Sandoz
- Latanoprost® Teva
- Latanoprost® Zentiva
- Latanoprost®/Timolol® Arrow
- Latanoprost®/Timolol® Biogaran
- Latanoprost®/Timolol® EG
- Latanoprost®/Timolol® Mylan
- Latanoprost®/Timolol® Pfizer
- Latanoprost®/Timolol® Sandoz
- Latanoprost®/Timolol® Teva
- Latanoprost®/Timolol® Zentiva
- Lumigan® 0,1 mg/ml
- Lumigan® 0,3 mg/ml
- Monoprost®
- Ophtim® 0,25 % unidose
- Ophtim® 0,5 % unidose
- Pilocarpine Faure® 2 % collyre
- Simbrinza®
- Timabak® 0,25 %
- Timabak® 0,5 %
- Timocomod® 0,25 %
- Timocomod® 0,5 %
- Timolol® Alcon 0,5 %
- Timolol® Sandoz 0,10 %
- Timolol® Sandoz 0,25 %
- Timolol® Sandoz 0,50 %
- Timoptol® 0,25 %
- Timoptol® 0,5 %
- Timoptol® LP 0,25 %
- Timoptol® LP 0,5 %
- Travatan® 40 µg/ml
- Travoprost® Arrow
- Travoprost® BGR
- Travoprost® Biogaran
- Travoprost® Cristers
- Travoprost® EG
- Travoprost® Sandoz
- Travoprost® Teva
- Travoprost® Zentiva
- Travoprost®/Timolol® Biogaran
- Travoprost®/Timolol® Cristers
- Travoprost®/Timolol® Mylan
- Trusopt®
- Vizilatan®
- Vizitrav®
- Xalacom®
- Xalatan® 0,005 %

Effets systémiques dangereux de certains collyres

Les médicaments oculaires, appliqués localement, peuvent avoir des effets systémiques. Ils sont absorbés en direction de la circulation systémique au niveau du sac conjonctival, puis à travers la muqueuse nasale après drainage lacrymal, ou, après avoir été avalés, au-delà du pharynx jusqu'au tractus gastro-intestinal.
De plus, l'application topique contourne l'inactivation métabolique hépatique (effet de premier passage). Ces médicaments peuvent alors exercer le même effet que si le médicament avait été administré par voie injectable. Ainsi, une goutte de solution à 1,0 % contient 0,5 mg de médicament, de sorte qu'un collyre appliqué localement peut dépasser la dose toxique utilisée par voie systémique.
Le tableau suivant résume certains des effets systémiques les plus importants.

Médicament oculaire	Circonstance clinique	Effets indésirables systémiques
Bêta-bloquants	Traitement du glaucome à angle ouvert	Abaissement du rythme cardiaque, collapsus cardiovasculaire, bronchospasme, troubles psychiatriques
Brimonidine	Traitement du glaucome à angle ouvert	Bouche sèche, dépression du système nerveux central: fatigue, léthargie
Pilocarpine	Traitement du glaucome à angle fermé	Nausées aiguës, vomissements, transpiration, tremblements, bradycardie
Cyclopentolate	Réfraction cycloplégique	Comportement hallucinatoire
Chloramphénicol	Infections oculaires	Aplasie médullaire potentiellement mortelle, anémie

Le respect des conduites à tenir suivantes peut réduire l'absorption systémique des collyres et réduire le risque d'effets indésirables :

- conseiller aux patients de conserver tous les médicaments hors de portée des enfants. Vingt gouttes d'atropine à 1% peuvent être mortelles en cas d'ingestion par un enfant ;
- utiliser la concentration et le dosage les plus faibles possibles, compatibles avec l'objectif clinique ;
- confirmer la posologie des médicaments peu prescrits avant de rédiger l'ordonnance ;
- consulter le médecin traitant des patients pouvant présenter une contre-indication cardio- ou pneumologique ;
- apprendre à reconnaître les effets indésirables des médicaments et rester vigilant ;
- envisager l'utilisation de l'occlusion nasolacrymale manuelle ou une fermeture douce des paupières, en particulier chez les patients à haut risque de complications systémiques ;
- s'enquérir de tout risque à l'égard d'une femme en âge de procréer en lui présentant le risque potentiel d'une prescription, même ophtalmologique, à l'égard d'un embryon, d'un fœtus ou d'un enfant allaité.

Pour en savoir plus

Les références peuvent être consultées en ligne à l'adresse suivante, http://www.em-consulte.com/e-complement/477020.

Pour en savoir plus

Shaarawy T, Sherwood M, Hitchings, et al. Glaucoma textbook medical diagnosis and therapy. Saunders Elsevier; 2009.
Terminology and guidelines for Glaucoma European Glaucoma Society. 5th ed. Dogma 2020 www.eugs.org.
Weinreb R, Araie M, Susana R, et al. Medical treatment of glaucoma. World glaucoma Association Consensus Series 7. Kugler Eds 2010.
Pour l'utilisation des hypotonisants lors de la grossesse, on se référera au site : centre de références des agents tératogènes (CRAT) : https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=795.

CHAPITRE 19

Anti-angiogéniques

M. SEMINEL, E. BOUSQUET

Le VEGF (*vascular endothelial growth factor*) est un facteur de croissance de type glycoprotéine homodimérique. Il induit la prolifération des cellules endothéliales vasculaires, favorise leur migration et augmente la perméabilité microvasculaire, en particulier la perméabilité transcellulaire.

Découverte du VEGF dans l'œil

QUELQUES DATES MARQUANTES

La découverte du rôle du VEGF dans les pathologies oculaires néovasculaires s'est faite en plusieurs étapes.

- 1948 : Isaac Michaelson décrit l'existence d'un « facteur X » angiogénique diffusible, induit par l'ischémie capable d'induire une néovascularisation de l'iris et de la rétine.
- 1971 : Judah Folkman postule que l'inhibition de l'angiogenèse tumorale est une approche clé pour la maîtrise de la croissance tumorale [1].
- 1984 : le bFGF (*basic fibroblast growth factor*), premier facteur angiogénique, est purifié par Shing et Klagsbrun à la Harvard Medical School.
- 1989 : publication par Jean Plouët, chercheur français, de la découverte d'un facteur endothélial angiogénique, qui n'est autre que le VEGF ; il est ensuite caractérisé par les équipes de Genentech. En 1990, le récepteur R2 du VEGF est caractérisé par J. Plouët [2].
- 1989 : le VEGF est découvert par Napoleone Ferrara, biologiste italien de Genentech. Cette protéine s'avère identique après séquençage au facteur de perméabilité vasculaire (VPF) découvert en 1983 par l'Américain Harold Dvorak [3].
- 1992 : premier essai clinique d'un médicament anti-angiogénique (TNP-470) en oncologie.
- 2005 : Philip Rosenfeld, au Bascom Palmer Eye Institute de Miami, découvre l'efficacité du bévacizumab dans la DMLA chez une patiente traitée pour un cancer du côlon et recevant une perfusion de l'anti-VEGF. Il reproduit expérimentalement cette efficacité [4].
- 2005 : Le premier agent anti-VEGF ayant obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour traiter la DMLA exsudative est le pegaptanib (Macugen®, Eyetech) [5]. Le pegaptanib est un aptamère pégylé, c'est-à-dire un brin unique d'acide nucléique qui se lie avec spécificité à l'isoforme 165 du VEGF. Plus tard, des anticorps ou des fragments d'anticorps (Fab) qui neutralisent toutes les isoformes du VEGF-A, tels que le ranibizumab (Lucentis®, Genentech/Roche), et le bévacizumab hors AMM (Avastin®, Genentech/Roche) ont démontré une efficacité supérieure au pegaptanib, qui n'a plus été utilisé.

PREMIERS TRAVAUX DE RECHERCHE DÉMONTRANT LE RÔLE DU VEGF DANS L'ANGIOGENÈSE

Dans un modèle préclinique sur des primates, une néovascularisation irienne a été induite par photocoagulation laser des veines rétiniennes, suggérant la présence d'une molécule diffusible intraoculaire [6]. Cette molécule diffusible s'est avérée être l'ARNm du VEGF. Des niveaux élevés de VEGF ont été retrouvés dans les liquides oculaires de patients atteints de rétinopathie diabétique proliférante [7]. Le rôle du VEGF dans la néovascularisation rétinienne et choroïdienne a également été mis en évidence dans des modèles de souris transgéniques [8–10].

Parmi les facteurs angiogéniques identifiés, le VEGF est le plus puissant et le plus spécifique. Il s'agit d'un régulateur clé de l'angiogenèse normale et pathologique. Cinq protéines composent la famille du VEGF : VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D et PGF (*placental growth factor*) [11]. L'effet des VEGF se fait par l'intermédiaire de trois récepteurs de type tyrosine kinase, le VEGFR-1/Flt-1, le VEGFR-2/KDR/Flk-1 et le VEGFR-3/Flt-4. Ils comprennent tous un domaine extracellulaire de liaison au ligand composé de sept boucles de type immunoglobuline, un domaine transmembranaire, un domaine juxtamembranaire, un domaine TK intracellulaire divisé et une queue C-terminale ; tous trois ont des propriétés de liaison au ligand et des fonctions biologiques différentes. Le VEGF-R1 et R2 existe également sous forme soluble (sFlt-1 et sFlk-1) agissant comme un piégeur naturel du VEGF. Le profil de liaisons des membres de la famille des VEGF à ces trois récepteurs n'est pas spécifique. En effet, VEGFR-1 lie VEGF-A, -B et PGF-1,-2, VEGFR-2 lie VEGF-A, -C et -D, tandis que VEGFR-3 lie VEGF-C et -D. Après la dimérisation du récepteur suite à la stimulation par le ligand, il y a autophosphorylation des récepteurs. La neuropiline 1 (NRP-1) est un co-récepteur du récepteur au VEGF. La co-expression de NRP-1 et du récepteur VEGF-R2 augmente l'activité du VEGF 165.

Les VEGFR sont exprimés à un faible niveau dans beaucoup de tissus adultes, mais leur niveau d'expression dans les cellules endothéliales est augmenté pendant le développement

© 2023, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

ainsi que dans des pathologies où l'angiogenèse joue un rôle important.

L'expression du VEGFR-1 dépend du micro-environnement. Elle est régulée de manière différentielle dans des conditions hypoxiques et inflammatoires, et a été détectée dans les cellules endothéliales de la rétine et de la choroïde, les péricytes, les phagocytes mononucléés (dont la microglie) de la rétine et de la choroïde, les cellules de Müller, les cellules photoréceptrices et l'épithélium pigmentaire.

Principaux rôles du VEGF dans l'œil

VEGF-A

Le VEGF est une glycoprotéine dimérique de 40 kDa, produite par stimulation hypoxique dans différentes cellules de la rétine : endothélium vasculaire, cellules épithéliales pigmentaires rétiniennes, cellules de Müller. Il stimule l'angiogenèse physiologique et pathologique par activation du VEGF-R1 (impliqué dans la perméabilité vasculaire) et du VEGF-R2 (impliqué dans la prolifération, la migration, la survie, la perméabilité des cellules endothéliales) (fig. 19-1), ce qui en fait une cible thérapeutique centrale pour les maladies oculaires associées à des néovascularisations pathologiques [12].

Il existe quatre isoformes de VEGF-A biologiquement actives de 121, 165, 189 et 206 acides aminés (VEGF-A121, 165, 189 et 206) contenant une séquence «signal» permettant la sécrétion de VEGF et produites par épissage alternatif.

Les isoformes VEGF 165 et VEGF 121 sont dotées du plus fort potentiel angiogénique et de l'action la plus importante sur la perméabilité vasculaire en induisant la formation de pores dans les cellules endothéliales et en désorganisant leurs jonctions intercellulaires [13]. La production de VEGF-A est également augmentée lors de l'inflammation chronique sous l'effet de cytokines pro-inflammatoires (TNF-α, interleukines).

Plusieurs études ont démontré que le VEGF-A est impliqué dans la pathogenèse de nombreuses maladies néovasculaires oculaires, avec notamment une surexpression de VEGF-A dans les cellules de l'épithélium pigmentaire [14] ainsi que dans les fibroblastes sous-fovéaux chez des patients atteints de DMLA exsudative. De nombreuses études ont mesuré les taux de VEGF dans les liquides oculaires de patients atteints de pathologies rétiniennes associées à des néovascularisations rétiniennes ou choroïdiennes, ou à des œdèmes maculaires. Les méthodes de dosages sont difficilement comparables et aucune d'entre elles ne différencie les formes libres et liées du VEGF, donc les formes actives de celles qui sont neutralisées. Globalement, il apparaît que le VEGF est augmenté dans les liquides oculaires quand il existe une néovascularisation active au cours des rétinopathies ischémiques et au cours de la DMLA [14].

PRINCIPAUX RÔLES DES AUTRES MEMBRES DE LA FAMILLE VEGF

Le VEGF-B se lie au récepteur VEGF-R1 (Flt-1) (voir fig. 19-1) et au récepteur de la neuropiline (NRP-1/2). Les VEGF-C, D et E se lient au récepteur VEGF-R3 (Flt-3).

Il existe une forme soluble du récepteur R1 du VEGF (sFlt-1) dépourvue du septième domaine de type immunoglobuline, de la région transmembranaire et de la région cytosolique. Ce récepteur soluble lie le VEGF avec une affinité équivalente à celle du récepteur R1, inhibe in vivo et in vitro l'activité du VEGF et se comporte comme un inhibiteur du VEGF au niveau extracellulaire. Les VEGF C et D sont impliqués dans la lymphangiogenèse.

Le *placental growth factor* (PGF) active le VEGFR-1 et se lie au sFlt-1. Par sa liaison au VEG-FR1, il augmente la perméabilité vasculaire de l'épithélium pigmentaire et induit la production par les macrophages et la microglie de médiateurs pro-inflammatoires et pro-angiogéniques. Il induit également la mort des péricytes. Mais le PGF peut également augmenter les niveaux de VEGF-A non lié en entrant en compétition pour la liaison au VEGFR-1 et en déplaçant le VEGF-A du VEGFR. Ainsi, les effets du PGF peuvent résulter de l'activation directe du VEGFR-1, ou d'un effet indirect sur le VEGFR-2 en raison du déplacement du VEGF-A.

Molécules anti-VEGF disponibles en France

Trois anticorps anti-VEGF sont actuellement utilisés en ophtalmologie en France : le bévacizumab (Avastin®, laboratoire Genentech-Roche), l'aflibercept (Eylea®, laboratoire Bayer) et le ranibizumab (Lucentis®, laboratoire Novartis) (tableau 19-1). D'un point de vue structural, bévacizumab et ranibizumab sont issus d'un même anticorps monoclonal de souris ayant subi une humanisation. Le bévacizumab est une immunoglobuline (IgG1 kappa) monoclonale recombinante entière et le ranibizumab en est le fragment Fab (*fragment antigen binding*) ; l'affinité de ce dernier pour le VEGF a été optimisée 40 fois par rapport à celle du bévacizumab.

BÉVACIZUMAB

Le bévacizumab est un anticorps de 150 kDa, dérivé de l'anticorps monoclonal murin dont la séquence protéique est 93 % humaine et 7 % murine. Il neutralise toutes les isoformes du VEGF humain avec une constante de dissociation (Kd) de 0,8 nmol/l. Il a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement du cancer colorectal, mais il est largement utilisé dans le traitement de la DMLA néovasculaire dans le monde hors AMM du fait de son prix inférieur au ranibizumab et à l'aflibercept. Le bévacizumab bénéficie en France d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU). Le bévacizumab (25 mg/ml) est conditionné par des pharmacies des hôpitaux agréées pour le reconditionnement de médicaments sous la forme de flacon stérile permettant d'injecter dans la cavité vitréenne 1,25 mg de bévacizumab dans 50 µl.

Sa non-infériorité au ranibizumab en termes d'efficacité et de tolérance a été démontrée dans la DMLA néovasculaire dans deux études randomisées contrôlées, CATT et IVAN [15].

RANIBIZUMAB

Le ranibizumab est un fragment d'anticorps (fragment Fab) monoclonal humanisé se liant à toutes les isoformes du VEGF-A. Il a été développé à partir de l'anticorps anti-VEGF bévacizumab, mais ne contient pas de fragment FC. Son poids moléculaire est de 48 kDa et sa constante de dissociation du VEGF humain (K_D) est de 67 pM. Le ranibizumab a été développé par la même compagnie pharmaceutique qui avait développé le bévacizumab suite à l'observation que l'anticorps entier ne pénétrait

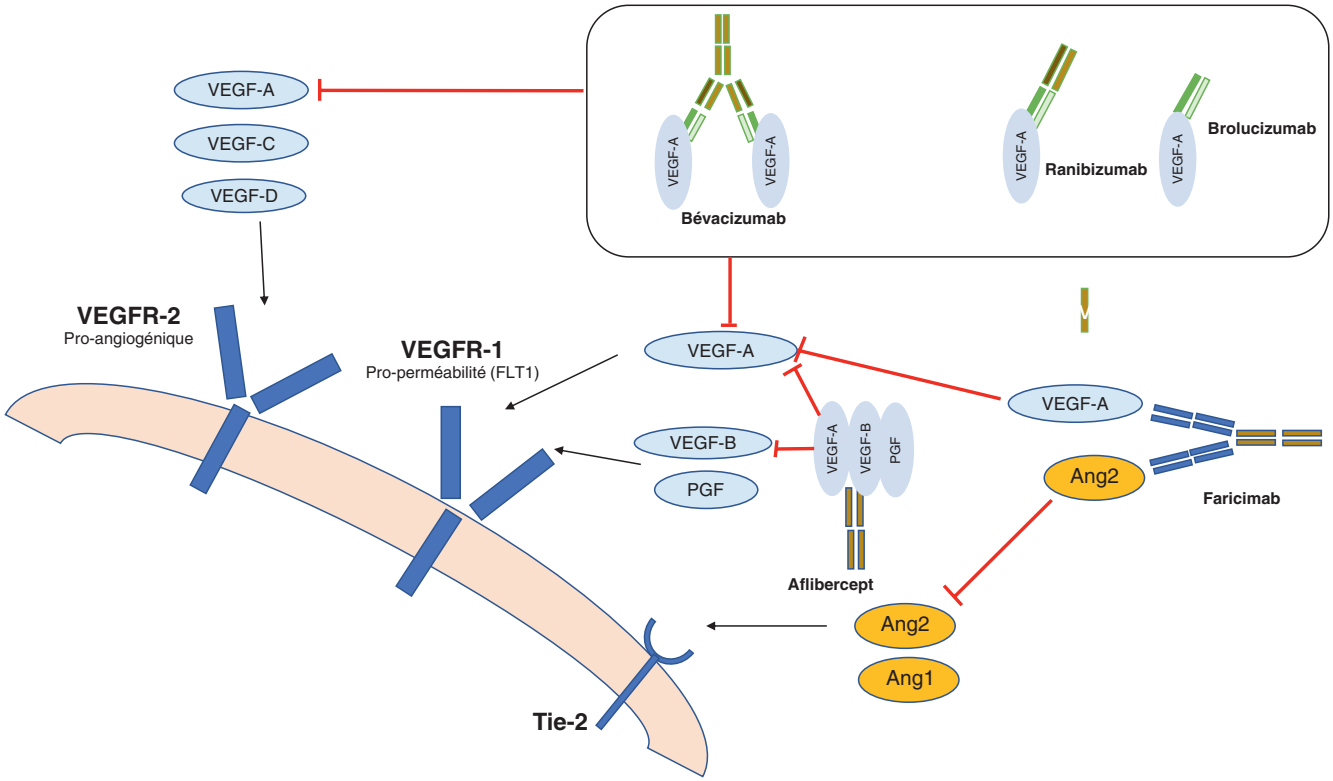


Fig. 19-1 ***Représentation schématique des voies de la perméabilité vasculaire et néo-angiogenèse oculaire médiées par le VEGF et l'angiopoïétine.***

pas dans les couches de la rétine après injection intravitréenne chez le singe du fait de son blocage par la membrane limitante interne. Le ranibizumab (Lucentis®) 10 mg/ml est actuellement commercialisé en France par Novartis en seringue préremplie pour des injections intravitréennes de 50 µl (0,5 mg) toutes les 4 semaines au moins.

Son efficacité dans la DMLA a été montrée dans deux études de phase 3, MARINA et ANCHOR [16, 17], qui ont permis l'obtention de l'AMM en 2007. Pour la première fois, une amélioration très significative de la moyenne de l'acuité visuelle (AV) a été observée (environ deux lignes d'AV, maintenues sur 2 ans ; voir le résumé des principales études de validation), avec 95 % de stabilisation de l'AV. Toutefois, ces résultats ne sont pas maintenus dans le temps, comme le montre l'étude SEVEN-UP [18], avec seulement un tiers des patients qui ont une AV supérieure à 3/10es après un suivi de 7 ans.

Par la suite, le ranibizumab a obtenu l'AMM dans le traitement de l'œdème maculaire de l'occlusion de veine centrale (OVCR), de l'œdème maculaire diabétique (OMD), de la néovascularisation du myope fort et de la rétinopathie du prématuré (voir tableau 19-1).

■ AFLIBERCEPT

Il s'agit d'une protéine de fusion recombinante composée des domaines extracellulaires des récepteurs VEGF-R1 et 2 fusionnés au fragment Fc d'une IgG1 humaine. L'aflibercept se lie au VEGF-A, au VEGF-B et au PGF avec une haute affinité. Sa constante de dissociation du VEGF humain est de 0,5 pM et son poids moléculaire de 115 kDa. L'aflibercept est commercialisé en France sous le nom d'Eylea® par le laboratoire Bayer sous la forme de seringue de 100 µl préremplie à la concentration de 40 mg/ml pour des injections intravitréennes de 50 µl (2 mg) toutes les 4 à 8 semaines.

L'aflibercept a obtenu l'AMM pour le traitement de la forme néovasculaire de la DMLA, suite aux résultats des études pivotales VIEW 1 et VIEW 2 [19]. Dans ces études, l'aflibercept n'était pas inférieur au ranibizumab en termes d'AV, mais les données anatomiques montraient un meilleur assèchement des liquides rétiniens dans le groupe aflibercept par rapport au groupe ranibizumab à 1 an [19].

Par la suite, l'aflibercept a obtenu l'AMM dans les traitements de l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR), l'OMD et la néovascularisation choroïdienne myopique.

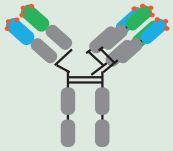
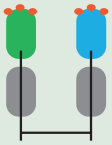
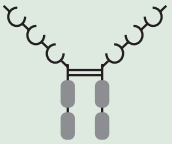
Principes de pharmacocinétique des anti-VEGF dans l'œil

La distribution d'un médicament dans le vitré est affectée par les caractéristiques du médicament, à savoir le poids/la taille moléculaire, la charge, l'affinité de la liaison aux protéines et le statut du vitré.

■ IMPORTANCE DE LA TAILLE DE LA MOLÉCULE D'ANTI-VEGF

La taille moléculaire jouerait un rôle central dans le potentiel d'augmentation de l'effet d'une dose spécifique de médicament. Comme il existe des limites dans le volume intravitréen potentiel des thérapies (par exemple 0,05 ml), la durabilité

Tableau 19-1 – Tableau résumant les principaux anti-VEGF utilisés en ophtalmologie dans le cadre d'une AMM/RTU en France.

	Bévacizumab (Avastin®)	Ranibizumab (Lucentis®)	Aflibercept (Eylea®)	Brolucizumab (Beovu®)	Conbercept (Lumitin®)	Faricimab (Vabysmo®)
Structure moléculaire	Anticorps monoclonal recombinant humanisé	Fragment d'anticorps monoclonal recombinant humanisé	Protéine de fusion recombinante VEGFR-1 et -2	Fragment d'anticorps humanisé simple chaîne	Protéine de fusion recombinante VEGFR-1 et -2	Anticorps monoclonal bispécifique anti-Ang-2 et anti-VEGF-A
Structure moléculaire schématisée						
Mécanisme d'action	Se lie à toutes les isoformes du VEGF-A	Se lie à toutes les isoformes du VEGF-A	Se lie à toutes les isoformes du VEGF-A, -B et au PlGF-A et -B	Se lie à toutes les isoformes du VEGF-A	Se lie à toutes les isoformes du VEGF-A, -B et au PlGF-A et -B	Se lie à toutes les isoformes du VEGF-A et à l'angiopoïétine 2
Poids moléculaire	149 kDa	48 kDa	115 kDa	26 kDa	143 kDa	150 kDa
Constante de dissociation au VEGF-A 165	58-1100 pM	46-172 pM	0,45-0,49 pM	28,4-104 pM	0,5 pM	
Dose utilisée en clinique	1,25 mg	0,5 mg	2 mg	6 mg	0,5 mg	6 mg
Demi-vie estimée*	9,8 jours	7,2 jours	9,1 jours	5,1 jours	NA	NA

* Demi-vie estimée : calculée à partir de prélèvement d'humeur aqueuse après 1 injection injection intravitréenne. D'après Veritti D et al. [57].

de l'effet du médicament est directement liée à la quantité de molécules de médicament pouvant être administrée dans ce volume. Les plus petites molécules de liaison au VEGF, telles que le brolucizumab (26 Kda), facilitent des doses cliniques plus élevées que les grosses molécules de liaison au VEGF, telles que le bévacizumab (149 kDa) ou le conbercept (143 kDa). Le brolucizumab s'est avéré non inférieur à l'aflibercept en termes d'AV et associé à une meilleure résolution des liquides rétiniens [20]. La taille moléculaire joue un rôle non seulement pour déterminer la dose cliniquement efficace, mais aussi pour définir la diffusion et la clairance de la molécule médicamenteuse hors du compartiment dans lequel elle a été injectée.

IMPORTANCE DE L'AFFINITÉ DE L'ANTI-VEGF AU VEGF

L'affinité de liaison aux protéines d'un agent anti-VEGF peut également influencer l'efficacité du médicament. L'affinité mesure la force de l'interaction entre le ligand (c'est-à-dire l'agent anti-VEGF) et le récepteur correspondant (c'est-à-dire le VEGF). Elle peut être mesurée par la constante de dissociation à l'équilibre (Kd). Des valeurs de Kd plus élevées indiquent une liaison et une affinité plus faibles. Parmi les anticorps anti-VEGF, le bévacizumab, le ranibizumab et le brolucizumab se sont avérés avoir une affinité similaire pour le VEGF (voir tableau 19-1). Les protéines de fusion VEGF-R1/2 (aflibercept et conbercept) ont une affinité ligand/récepteur plus élevée et, donc, une constante de dissociation inférieure, de l'ordre de 0,5 pM.

CLAIRANCE ET DEMI-VIE

L'augmentation de la durée d'action d'une molécule et la réduction de la fréquence d'administration peuvent être rendues possibles en modifiant la structure du médicament pour réduire sa clairance et augmenter sa demi-vie.

Utilisée en pharmacocinétique pour définir le volume de plasma « épuré » d'un médicament au fil du temps, la « clairance » vitréenne s'observe, après injection de ce médicament dans le vitré, par la diminution progressive de sa concentration vitréenne. Pour la plupart d'entre elles, les grosses molécules sont éliminées par diffusion passive dans la circulation systémique [21]. Des molécules plus petites et plus lipophiles peuvent également être éliminées au niveau de la barrière hématorétinienne interne. Les agents anti-VEGF sont, après l'injection, progressivement éliminés du compartiment vitréen dans la circulation systémique, et non soumis à un métabolisme local ou à une dégradation. Le temps de résidence moyen du médicament est lié à sa clairance, qui contribue à sa demi-vie (temps nécessaire pour que la concentration du médicament diminue de moitié) dans le vitré.

Environ cinq demi-vies sont nécessaires pour éliminer 97 % d'un médicament d'un système/compartiment donné, car 50 % du médicament est perdu à chaque demi-vie (c'est-à-dire 50 %, 75 %, 87,5 %, 93,75 %, 96,875 %). La clairance (CL) et le volume apparent de distribution du médicament (Vd, c'est-à-dire, dans ce cas précis, le volume de la cavité vitréenne) sont liés à la demi-vie d'un médicament par l'équation $T½ = Ln\ 2\ Vd/CLtot$. La demi-vie et la clairance sont inversement proportionnelles : quand la clairance (CLtot) d'un médicament diminue, sa demi-vie augmente.

Les données actuelles sur les demi-vies intraoculaires des agents anti-VEGF sont principalement fondées sur des études animales, car il existe peu de données sur la demi-vie des agents anti-VEGF après administration intravitréenne chez l'homme. La demi-vie estimée des anti-VEGF est fondée sur des mesures de concentration de médicaments dans l'humeur aqueuse après une injection intravitréenne [22–24] (voir tableau 19-1).

STATUT DU VITRÉ

Le vitré (environ 4 ml chez l'homme, 80 % du volume interne de l'œil) consiste en une suspension d'eau, d'acide hyaluronique,

de collagène, d'albumine et d'autres composants qui affectent la diffusion et la clairance des molécules anti-VEGF. Après injection, les agents anti-VEGF diffusent dans la cavité vitréenne et atteignent la rétine et d'autres structures oculaires, où ils se lient au VEGF, et empêchent l'activation du VEGFR-1.

Le vitré joue un rôle de réservoir de médicament et la demi-vie des molécules anti-VEGF diminue en cas de vitrectomie à cause d'une clairance augmentée de la molécule. Les yeux plus âgés ont une proportion croissante de vitré liquide, compte tenu de la liquéfaction du vitré liée à l'âge. Toutefois, l'importance de la liquéfaction du vitré est difficile à évaluer et à quantifier. Le rôle de ce facteur sur la demi-vie des molécules reste à ce jour mal évalué.

Indications des anti-VEGF en ophtalmologie

À ce jour (novembre 2022), le ranibizumab et l'aflibercept sont utilisés en ophtalmologie dans le cadre d'une AMM. Le bévacizumab est employé dans le cadre d'une RTU. Les indications des anti-VEGF approuvées par une AMM ou RTU sont résumées dans le tableau 19-1.

INDICATIONS EN OPHTALMOLOGIE DANS LE CADRE D'UNE AMM OU RTU

DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE LIÉE À L'ÂGE (DMLA)

Trois molécules anti-VEGF sont actuellement reconnues par les autorités pour traiter les DMLA néovasculaires : le ranibizumab et l'aflibercept dans le cadre de l'AMM et le bévacizumab dans le cadre d'une RTU.

L'avènement des anti-VEGF a révolutionné la prise en charge de la DMLA néovasculaire. Les études cliniques pivotales ont mis en évidence une supériorité du ranibizumab [16], puis de l'aflibercept [25] en termes d'AV par rapport à la photothérapie dynamique ou aux injections intravitréennes simulées. Toutefois, les résultats en vraie vie [26] et à long terme ne sont pas à la hauteur des résultats obtenus dans les études cliniques pivotales, probablement du fait de la nécessité d'injections et de consultations fréquentes, parfois mensuelles, à l'origine d'un poids thérapeutique important pour une population de sujets âgés.

La réponse au traitement anti-VEGF dépend de divers facteurs, notamment l'âge du patient, les caractéristiques de la lésion, l'ancienneté de la lésion, l'AV de base et la présence d'allèles génotypiques à risques particuliers [27].

Les principales études ayant démontré l'efficacité des anti-VEGF dans la DMLA sont résumées ci-dessous.

Principales études cliniques ayant évalué les anti-VEGF dans la DMLA

Les principales études ayant démontré l'efficacité des anti-VEGF dans la DMLA sont résumées ci-dessous.

Ranibizumab : étude MARINA et ANCHOR

L'évaluation initiale du ranibizumab dans la DMLA néovasculaire a reposé sur deux études de phase 3, randomisées, en double aveugle comparant la molécule versus des injections intravitréennes simulées [17] (étude MARINA) ou versus la photothérapie dynamique (PDT) par vertéporfine [16] (étude ANCHOR). Dans ces études, les doses 0,3 et 0,5 mg de ranibizumab ont été évaluées, mais seule la dose de 0,5 mg a été par la suite utilisée dans le traitement de la DMLA.

Dans MARINA [17], le ranibizumab aux doses de 0,3 et 0,5 mg en IVT mensuelles a été comparé à des injections placebo chez 716 patients atteints de DMLA avec néovaisseaux rétrofovéolaires principalement occultes donc de type 1 (sous l'épithélium pigmentaire). À 12 mois, le pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres a été significativement plus important avec le ranibizumab (94,3 % à la dose de 0,3 mg et 96,4 % à la dose de 0,5 mg) qu'avec les injections simulées (64,3 %). Cette différence significative s'est maintenue jusqu'à 2 ans.

L'AV s'est améliorée de 15 lettres ou plus à 1 an dans 24,8 % des patients du groupe ranibizumab 0,3 mg, dans 33,8 % des patients du groupe ranibizumab 0,5 mg et dans 5 % des patients du groupe injection simulée ($p < 0,001$). Le gain moyen d'AV à 1 an était de 6,5 lettres dans le groupe ranibizumab 0,3 mg et 7,2 lettres dans le groupe ranibizumab 0,5 mg alors que les patients du groupe témoin perdaient en moyenne 10 lettres à 1 an. Le taux d'endophtalmies présumés était de 1 % dans les groupes ranibizumab.

Dans l'étude ANCHOR [16], le ranibizumab en injections intravitréennes mensuelles (0,3 mg et 0,5 mg) a été comparé à la PDT (tous les 3 mois si nécessaire) chez 423 patients atteints de DMLA avec néovaisseaux rétrofovéolaires à prédominance visibles (donc de type 2). À 1 an, le ranibizumab était supérieur à la PDT dans la prévention de la perte visuelle) avec 94,3 % du groupe ranibizumab 0,3 mg, 96,4 % du groupe ranibizumab 0,5 mg et 64,3 % des patients du groupe PDT qui perdaient moins de 15 lettres.

Un gain d'AV supérieur à 15 lettres était détecté dans 35,7 % des patients du groupe ranibizumab 0,3 mg, 40,3 % des patients du groupe ranibizumab 0,5 mg et 5,6 % des patients du groupe PDT ($p < 0,001$). Le gain moyen d'AV à 1 an était de 8,5 lettres dans le groupe ranibizumab 0,3 mg et 11,3 lettres dans le groupe ranibizumab 0,5 mg alors que les patients du groupe PDT perdaient en moyenne 9,5 lettres à 1 an ($p < 0,001$). Le taux d'endophtalmies présumées était de 1,4 % dans les groupes ranibizumab.

Comparaison du ranibizumab et du bévacizumab : étude CATT`

L'étude prospective randomisée CATT [15] a inclus 1208 patients et a comparé le bévacizumab 1,25 mg au ranibizumab 0,5 mg en protocoles mensuel ou à la demande avec évaluation mensuelle = «pro-re-nata» (PRN) dans le traitement de la DMLA néovasculaire. À 12 mois, il n'y avait pas de différence statistiquement significative de gain d'AV entre les groupes ranibizumab ou bévacizumab en injection mensuelle (gain moyen de 8,5 lettres et de 8 lettres respectivement). En protocole PRN, le gain moyen d'AV était de 6,8 lettres avec le ranibizumab et 5,9 lettres avec le bévacizumab à 1 an. Le bévacizumab n'était pas non inférieur au ranibizumab dans la prévention de la perte d'AV > 15 lettres à 1 an.

Comparaison du ranibizumab et bévacizumab : étude IVAN

L'étude prospective randomisée IVAN [28] a comparé le bévacizumab 1,25 mg au ranibizumab 0,5 mg, avec deux protocoles de traitement mensuel ou PRN dans le traitement de la DMLA néovasculaire. L'étude a inclus 525 sujets dans les quatre groupes avec une évaluation des résultats à 2 ans. À 2 ans, le

bévacizumab était non inférieur au ranibizumab avec une AV moyenne de 67,8 lettres dans le groupe ranibizumab contre 66,1 lettres dans le groupe bévacizumab. Le traitement PRN était non inférieur au traitement mensuel avec une AV moyenne de 67,3 lettres dans le protocole PRN et 66,6 lettres dans le protocole mensuel.

Comparaison de l'aflibercept et du ranibizumab : études VIEW1 et VIEW2

Les études prospectives randomisées de non-infériorité de phase 3 VIEW1 et VIEW2 [25] ont comparé l'aflibercept 0,5 mg et 2 mg en injection mensuelle ou tous les 2 mois au ranibizumab 0,5 mg en injection mensuelle dans le traitement de la DMLA néovasculaire. Ainsi, 2419 patients ont été répartis en 4 bras de traitement : aflibercept 0,5 mg mensuel, aflibercept 2 mg mensuel, aflibercept 2 mg tous les 2 mois et ranibizumab 0,5 mg mensuel. Ces études ont démontré la non-infériorité de l'aflibercept versus le ranibizumab sur le pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres (ETDRS) à 52 semaines. Seul le groupe aflibercept 2 mg en injection mensuelle était supérieur au ranibizumab 0,5 mg mensuel (gain de 10,9 lettres dans le groupe aflibercept 2 mg mensuel versus un gain de 8,1 lettres dans le groupe ranibizumab 0,5 mg mensuel, $p < 0,001$). Les effets secondaires systémiques et oculaires étaient comparables entre les traitements par aflibercept et ranibizumab.

Comparaison du brolucizumab à l'aflibercept : études HAWK et HARRIER

Les études prospectives randomisées de phase 3 HAWK et HARRIER [20, 29] ont comparé brolucizumab 3 mg ou 6 mg à l'aflibercept 2 mg dans le traitement de la DMLA néovasculaire et ont inclus 1817 patients. L'étude HAWK comportait trois groupes de traitement : brolucizumab 3 mg, brolucizumab 6 mg et aflibercept 2 mg alors que l'étude Harrier comportait deux groupes de traitement : brolucizumab 6 mg et aflibercept 2 mg.

Ces études ont permis de démontrer la non-infériorité du brolucizumab par rapport à l'aflibercept au niveau de l'AV avec à 1 an une majorité de patients sous brolucizumab traités toutes les 12 semaines (51 % dans l'étude HARRIER et 56 % dans l'étude HAWK), alors que les patients traités par aflibercept avaient une injection toutes les 8 semaines (protocole de l'AMM). À 1 an, dans l'étude HAWK, le gain moyen d'AV était de +6,6 lettres dans le groupe brolucizumab 6 mg, + 6,1 lettres dans le groupe brolucizumab 3 mg et + 6,8 lettres dans le groupe aflibercept. Dans l'étude HARRIER, le gain moyen d'AV était de 6,9 lettres dans le groupe brolucizumab 6 mg et de + 7,6 lettres dans le groupe aflibercept à 1 an.

Par ailleurs, des critères de jugement secondaires, prévus initialement au protocole des études HAWK et HARRIER, ont permis de démontrer :

- la supériorité du brolucizumab 6 mg par rapport à l'aflibercept sur la réduction de l'épaisseur centrale de la rétine à 1 an et confirmée à 2 ans ;
- la supériorité du brolucizumab 6 mg par rapport à l'aflibercept en termes de proportions de patients ayant des liquides intra- et/ou sous-rétiniens, ainsi que sur les liquides sous-épithéliaux aux semaines 16, 48, confirmée à la semaine 96.

Sur la base de ces études, les autorités de santé (FDA et Agence européenne du médicament) ont confirmé que la tolérance globale était similaire entre les deux molécules, avec néanmoins statistiquement plus d'événements inflammatoires dans le groupe brolucizumab.

ANTI-VEGF DANS L'ŒDÈME MACULAIRE DIABÉTIQUE ET DANS LA RÉTINOPATHIE DIABÉTIQUE

Actuellement, le ranibizumab et l'aflibercept ont obtenu l'AMM dans le traitement de l'OMD et le ranibizumab dans le traitement de la rétinopathie proliférante.

Une comparaison de l'efficacité du ranibizumab, de l'aflibercept et du bévacizumab dans le traitement de l'OMD a été évaluée par le protocole T [30]. L'efficacité des trois molécules est comparable chez les patients avec une AV > 4/10es. En revanche, chez les patients avec une AV < 4/10es, l'amélioration de l'AV est supérieure dans le groupe aflibercept par rapport au groupe bévacizumab et ranibizumab (dose 0,3 mg) à 1 an [30], mais cette différence entre l'aflibercept et le ranibizumab n'est pas maintenue à 2 ans. Plus récemment, l'équipe du DRCR.net a comparé l'aflibercept au bévacizumab avec une possibilité de *switch* vers l'aflibercept en cas d'efficacité insuffisante dans le traitement de l'OMD. À 2 ans, aucune différence d'AV n'a été rapporté dans les deux groupes avec 70 % des patients du groupe bévacizumab switchés dans le groupe aflibercept [31].

La baisse de la vision dans la rétinopathie diabétique est induite par une prolifération vasculaire anarchique entraînant des hémorragies vitréennes, la production d'exsudats et une fibrose tractionnelle de membranes néovasculaires. La concentration de VEGF est élevée dans les différents liquides oculaires, notamment dans le vitré, au cours des phases proliférative de la rétinopathie diabétique. Il existe une relation entre l'élévation des concentrations de VEGF et la sévérité de la rétinopathie diabétique [32].

Les anti-VEGF sont également utilisés pour traiter les glaucomes néovasculaires [33]. Une amélioration de la pression intraoculaire et une régression des néovaisseaux iriens ont été rapportées dans les 48 heures suivant une injection intravitréenne de bévacizumab chez des patients présentant un glaucome néovasculaire avec troubles des milieux empêchant la réalisation de photocoagulation panrétinienne. De bons résultats ont abouti à des cas de thérapies combinées avec anti-VEGF et photocoagulation panrétinienne par rapport à la photocoagulation seule dans le traitement des glaucome néovasculaires.

ŒDÈME MACULAIRE DE L'OCCLUSION DE BRANCHE VEINEUSE RÉTINIENNE (OBVR) OU DE VEINE CENTRALE RÉTINIENNE (OVCR)

Le ranibizumab et l'aflibercept ont obtenu l'AMM dans le traitement de l'œdème maculaire des OBVR/OVCR [34]. Les occlusions veineuses rétiniennes sont la deuxième cause la plus fréquente de maladie vasculaire rétinienne entraînant une perte de vision après la rétinopathie diabétique. La perte de vision est imputable principalement à l'œdème maculaire. La concentration de VEGF est élevée dans les différents liquides oculaires, et notamment dans le vitré, au cours des OBVR et OVCR, expliquant le rationnel des traitements par anti-VEGF.

NÉOVAISSEAUX SECONDAIRES À LA MYOPIE FORTE

Le ranibizumab et l'aflibercept ont obtenu l'AMM dans le traitement des néovaisseaux secondaires à la myopie forte [35].

Les néovaisseaux du myope fort, caractérisés par la pénétration de vaisseaux anormaux à travers la membrane de Bruch dans l'espace sous-rétinien, compliquent environ 10 % des myopies pathologiques. Le pronostic visuel varie en fonction de l'AV, de l'âge, de l'extension de l'atrophie choriorétinienne, de la localisation et de la taille de la néovascularisation choroï-

dienne. Avant l'avènement des anti-VEGF, le traitement reposait sur la photocoagulation laser et sur la photothérapie dynamique à la vertéporfine. Par la suite, la supériorité des anti-VEGF sur la photothérapie dynamique a été démontrée [36].

Les anti-VEGF ont ensuite montré un bon potentiel pour améliorer le pronostic visuel des néovaisseaux de la myopie forte. En général, un nombre inférieur d'injections intravitréennes d'anti-VEGF sont nécessaires pour contrôler l'exsudation des néovaisseaux compliquant une myopie forte par rapport aux néovaisseaux des patients atteints de DMLA.

RÉTINOPATHIE DU PRÉMATURÉ

Le ranibizuamb a obtenu l'AMM dans le traitement de la rétinopathie du prématuré (ROP).

La ROP est une cause de cécité infantile secondaire à la prolifération vasculaire rétinienne anarchique. La néovascularisation rétinienne pathologique induite par l'oxygène dans des modèles expérimentaux a montré des niveaux intraoculaires élevés de VEGF. Le traitement de la ROP avec le ranibizumab a été rapporté dans un essai prospectif qui le comparaît à la thérapie au laser conventionnel. L'étude a montré un bénéfice des anti-VEGF dans le traitement des stades néovascularisés de ROP [37].

INDICATIONS DES ANTI-VEGF EN DEHORS D'UNE AMM OU RTU

Les anti-VEGF sont actuellement utilisés hors AMM dans le traitement de certaines pathologies oculaires rares.

NÉOVAISSEAUX CHOROÏDIENS INFLAMMATOIRES DANS LES SYNDROMES DES TACHES BLANCHES

Un traitement par anti-VEGF est indiqué en cas de complications néovasculaires qui peuvent fréquemment se superposer à une choroïdite ponctuée interne/choroïdite multifocale [38], ou plus rarement dans les syndromes des taches blanches évanescentes (MEWDS) [39].

CERTAINES TUMEURS OCULAIRES

Certaines tumeurs oculaires peuvent également été traitées avec des anti-VEGF. Le bévacizumab intraveineux ou intravitréen associé à une chimiothérapie pourrait induire une régression des métastases choroïdiennes [40], traiter l'œdème maculaire radio-induit après radiothérapie du mélanome choroïdien, et pourrait également traiter l'hémangioblastome capillaire rétinien périphérique et juxtapapillaire [41, 42].

NÉOVASCULARISATION CORNÉENNE

La néovascularisation cornéenne peut entraîner une baisse de vision par le biais d'une inflammation puis d'une fibrose stromale cornéenne. Dans des modèles animaux expérimentaux, le bévacizumab topique a partiellement réduit la néovascularisation de la cornée. Des études cliniques ont également confirmé l'efficacité du bévacizumab topique ou sous-conjonctival pour réduire la néovascularisation cornéenne [43]. Néanmoins, une étude prospective randomisée récente a évalué l'injection sous-conjonctivale de bévacizumab au placébo en peropératoire d'une chirurgie de greffe de cornée à haut risque de rejet. À 1 an, le taux de rejet de greffe était de 10 % dans le groupe bévacizumab et 19 % dans le groupe placébo. Cette différence n'était pas statistiquement significative (p = 0,2) [44].

Les nouveaux anti-VEGF évalués dans des études cliniques de phase 3 ou en attente d'AMM

Le nombre d'injections nécessaires, la durée de traitement et le coût pour le patient et la société constituent un lourd fardeau thérapeutique pour les patients. En France, les médicaments anti-VEGF sont pris en charge à 100 % par l'Assurance maladie. Les recherches en cours se dirigent vers des traitements à longue durée d'action afin de diminuer la fréquence des injections.

BROLUCIZUMAB

Le brolucizumab est un fragment d'anticorps humanisé simple chaîne, de 26 kDa, de haute concentration molaire et haute solubilité et ayant une forte affinité pour le VEGF-A, permettant d'administrer 6 mg de la molécule par injection intravitréenne (voir tableau 19-1).

Dans une étude préclinique, le brolucizumab avait une exposition rétinienne 2,2 fois plus élevée et une exposition à l'épithélium pigmentaire 1,7 fois plus élevée que le ranibizumab. Il a été émis l'hypothèse que ces propriétés pourraient conduire à une pénétration rétinienne plus rapide et plus importante (voir plus haut le paragraphe « Comparaison du brolucizumab à l'aflibercept : études HAWK et HARRIER »).

Le brolucizumab a obtenu l'AMM aux États-Unis, au Japon et en Australie.

Bien que ces résultats soient prometteurs, quelques réserves concernant le profil pro-inflammatoire de la molécule ont été émises. Des rapports récents ont mis en évidence des cas d'inflammations oculaires, notamment de vascularites occlusives rétiniennes avec baisse d'AV [45]. Dans une étude rétrospective incluant 90 patients, le taux d'inflammation intraoculaire était de 16 %. Le sexe féminin, l'âge avancé et un antécédent de diabète étaient des facteurs de risque d'inflammation intraoculaire post-injection de brolucizumab mis en évidence dans cette étude [46].

Des essais de phase 3 sont en cours dans l'OMD et dans l'occlusion veineuse rétinienne.

FARICIMAB

Le faricimab (Roche/Genentech, San Francisco, États-Unis) est le premier anticorps bispécifique ciblant simultanément le VEGF-A et l'angiopoïétine-2, développé pour une utilisation intraoculaire [47–49] (voir fig. 19-1 et tableau 19-1). L'augmentation de l'angiopoïétine-2 entraînerait la déstabilisation des vaisseaux dans la DMLA néovasculaire. Le fragment Fc de l'anticorps a été modifié pour diminuer les effets systémiques et inflammatoires.

Les études TENAYA et LUCERNE sont deux études prospectives randomisées de phase 3 comparant le faricimab à l'aflibercept dans le traitement de la DMLA néovasculaire. Ces deux études de non-infériorité, multicentriques, ont inclus 1329 patients répartis entre les groupes faricimab 6 mg (injection entre 8 et 16 semaines) et aflibercept 2 mg toutes les 8 semaines (protocole de l'AMM). Le critère d'évaluation principal était la variation moyenne de l'AV par rapport à la ligne de base, aux semaines 40, 44 et 48. Les patients sans signes d'activité

exsudative de la maladie aux semaines 20 ou 24 recevaient des injections toutes les 16 semaines jusqu'à la semaine 60 ; ceux présentant une activité à la semaine 20 étaient traités toutes les 8 semaines, et enfin les patients présentant les premiers signes d'activité de la maladie à la semaine 24 recevaient une injection toutes les 12 semaines. À partir de la semaine 60, les patients traités par faricimab suivent un intervalle de traitement personnalisé déterminé par le protocole selon un régime *treat and extend* jusqu'à la semaine 108. L'efficacité et la tolérance sont évaluées toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 112.

La variation de la baisse d'AV par rapport à la valeur initiale avec le faricimab était non inférieure à celle avec l'aflibercept dans les études TENAYA et LUCERNE. Le gain moyen d'AV était de 5,8 lettres dans le groupe faricimab et 5,1 lettres dans le groupe aflibercept dans l'étude TENAYA. Dans l'étude LUCERNE, le gain moyen était de 6,6 lettres dans les deux groupes. Les résultats sont encourageants, puisque les résultats visuels sont comparables entre les groupes aflibercept et faricimab à 1 an avec 80 % des patients qui ne sont injectés que tous les 3 ou 4 mois dans le groupe faricimab. Le faricimab a obtenu en 2022 l'AMM aux États-Unis dans le traitement de la DMLA néovasculaire.

■ CONBERCEPT

Cet anticorps est une protéine leurre du VEGF (poids moléculaire de 143 kDa) comme l'aflibercept (voir tableau 19-1), et se lie au VEGF-A, VEGF-B et au PGF.

Les essais de phase 3 PANDA-1 et PANDA-2 comparent des doses d'entretien de conbercept toutes les 8 ou 12 semaines avec de l'aflibercept toutes les 8 semaines. Les résultats sont attendus.

■ BIOSIMILAIRES

L'expiration actuelle ou prochaine des brevets du bévazizumab, du ranibizumab et de l'aflibercept ouvrent la voie au développement de biosimilaires d'anti-VEGF afin de diminuer la charge financière du remboursement de ces médicaments. Les biosimilaires d'anti-VEGF ne doivent manifester aucune différence de pureté, d'efficacité, de profil biopharmaceutique ou de sécurité par rapport au traitement de référence pour recevoir l'approbation des autorités de santé.

Les exigences pour l'approbation de la FDA diffèrent entre générique et biosimilaire. Lorsqu'un biosimilaire est approuvé dans une indication, il obtient l'approbation pour toutes les indications approuvées du produit de référence.

Actuellement, Mvasi® (Amgen) et Zirabev® (Pfizer) sont des biosimilaires disponibles pour le bévacizumab, et ONS-5010® (Outlook Therapeutics) est en cours de développement. Les biosimilaires du ranibizumab en cours de développement comprennent FYB201 [50] (Formycon & Bioeq), SB1® [51] (Byooviz), PF582® (Pfenex) et Razumab® (Intas Pharmaceuticals). Plusieurs biosimilaire de l'aflibercept sont en cours de développement : Xlucane® (Xbrane), MYL1701 (Momenta Pharmaceuticals et Mylan NV), ALT-L9 (Alteogen®), FYB203 (Formycon® et Bioeq®) et CHS2020® (Coherus Biosciences).

■ KODIAK KSI-301

KSI-301 (Kodiak Sciences, Palo Alto, États-Unis) est un conjugué anticorps-biopolymère anti-VEGF composé d'une fraction d'anticorps anti-VEGF humanisé (similaire au ranibizumab) et d'un polymère à base de phosphorylcholine de poids moléculaire élevé, qui augmente la stabilité intraoculaire de la molécule [52]. KSI-301 est un exemple d'optimisation du poids moléculaire pour prolonger l'efficacité des médicaments et réduire la fréquence des injections intravitréennes. Avec un poids moléculaire de 950 kDa, il s'agit de la molécule anti-VEGF la plus grosse. Sa taille et la dose utilisée en clinique (5 mg, ou une dose équivalente de 3,5 M) créent une dose molaire équivalente 7 fois supérieure à celle du ranibizumab (48 kDa, dose équivalente 0,5 M).

Une étude de phase 2B/3, DAZZLE (NCT04049266), est actuellement en cours pour évaluer l'efficacité et l'innocuité des injections répétées de KSI-301 chez des patients atteints de DMLA exsudative. Les administrations sont effectuées à des intervalles de 12, 16 ou 20 semaines après trois doses de charge initiales, et les résultats comparés à ceux de l'aflibercept tous les 2 mois après les trois doses de charge mensuelles initiales. Dans cette étude, le critère de jugement principal n'est pas atteint et l'acuité visuelle est supérieure dans le groupe aflibercept à 1 an (résultats présentés à l'ARVO 2022). Toutefois, le *design* de l'étude n'autorisait pas d'injection de KSI avec un intervalle inférieur à 3 mois, expliquant peut-être les mauvais résultats de l'étude. D'autres études sont en cours avec un protocole intensif dans la DMLA, l'OMD et l'OVCR.

Nouvelle voie d'administration ou nouveau dosage

■ RANIBIZUMAB PDS (*RANIBIZUMAB-PORT DELIVERY SYSTEM* [R-PDS®])

Le R-PDS® (Susvimo, Roche, Suisse) est un dispositif intravitréen chirurgicalement implantable fixé à la sclère permettant une diffusion passive continue de ranibizumab dans la cavité vitréenne [53]. Il est inséré par une incision sclérale au niveau de la pars plana au bloc opératoire sous anesthésie locale. L'AMM a été obtenue aux États-Unis chez des patients atteints de DMLA néovasculaire ayant répondu à au moins 2 injections intravitréennes d'anti-VEGF. Une étude de phase 3 (ARCHWAY) a été initiée pour évaluer l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique du ranibizumab PDS 100 mg/ml comparé au ranibizumab 0,5 mg (10 mg/ml). Les patients dans le groupe R-PDS® ont fait l'objet d'un remplissage ou remplacement du réservoir toutes les 24 semaines, tandis que les patients dans le groupe ranibizumab 0,5 mg ont reçu des injections mensuelles [54]. Le critère d'évaluation principal sur l'acuité visuelle a été atteint avec une non-infériorité entre les deux groupes ; 98 % des patients R-PDS® n'ont pas reçu de traitement supplémentaire avant la première recharge planifiée et ont reçu environ 5 fois moins de traitements additionnels jusqu'à la semaine 40. Il faudra néanmoins apprécier les risques inhérents à la chirurgie et la présence d'un implant fixé à la sclère. Les principales préoccupations actuelles sont l'augmentation du risque d'endophtalmie.

■ AFLIBERCEPT HAUTE DOSE

L'étude CANDELA de phase 2 est une étude randomisée contrôlée qui a comparé l'Eylea® 2 mg à l'Eylea® 8 mg. Après inclusion de 102 patients, les résultats sont en faveur du groupe 8 mg à la fois sur le plan anatomique et fonctionnel, même si

peu de données sont statistiquement significatives. Deux études de phase 3 sont en cours : PULSAR dans la DMLA et PHOTON dans l'OMD.

■ THÉRAPIE GÉNIQUE

L'œil est considéré comme un organe privilégié pour la thérapie génique puisqu'il est isolé du reste de l'organisme par les barrières hémato-oculaires, permettant de limiter la diffusion systémique des vecteurs viraux et les réactions inflammatoires [55, 56].

Les vecteurs AAV (*adeno-associated virus*) sont les vecteurs privilégiés pour le transfert de gènes oculaires et deux voies d'administration ont été initialement étudiées: l'injection intravitréenne et l'injection sous-rétinienne.

La technique repose sur un vecteur viral qui permet d'insérer la séquence d'ADN codant pour un agent anti-VEGF dans les cellules rétiniennes, agissant alors comme des «usines» à anti-VEGF. Dans l'essai clinique de phase 1 OPTIC d'ADVM-022, 6 patients ayant reçu une seule injection d'ADVM-022 n'ont pas eu besoin de traitement anti-VEGF supplémentaire pendant 6 mois de suivi. Avant l'étude, ces patients avaient reçu en moyenne 35 injections de médicament anti-VEGF.

Le RGX-314 est un autre fragment d'anticorps anti-VEGF délivré par un vecteur dans les essais cliniques de phase 1/2 qui s'est également révélé prometteur pour réduire le nombre d'injections dans la DMLA néovasculaire. RGX-314 (Regenxbio, Rockville, Maryland) utilise un AAV de sérotype 8 (AAV8) comme vecteur codant pour une protéine similaire au ranibizumab.

Agents anti-angiogéniques en étude de phase 2 ou 3

■ *SMALL INTERFERING RNA* (siRNA)

Les siRNA sont des agents destinés à inactiver le gène *VEGF* ou bien le gène du récepteur au VEGF par fragmentation ciblée de l'ARNm. Le bévasiranib est actuellement en étude de phase 3 en injection intravitréenne toutes les 8 ou 12 semaines (*COBALT study*). Bien que les résultats de phase 2 soient encourageants, la phase 3 est actuellement arrêtée en raison de doutes sur l'action spécifique et ciblée du siRNA.

■ INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE

Le VEGF stimule une cascade de réaction intracellulaire dans laquelle la protéine kinase C (isoforme PKCβ) joue un rôle clé. Plusieurs molécules sont actuellement à l'étude, en administration orale, sous-ténonienne et en collyres.

■ PRODUCTION INTRINSÈQUE DE PEDF

Le PEDF (*pigment epithelium derived factor*) est un inhibiteur de l'angiogenèse. L'étude de phase 2 en cours évalue l'introduction par thérapie génique par administration intravitréenne ou sous-ténonienne d'un adénovirus recombinant codant pour du PEDF de façon prolongée.

À retenir

➤ Les traitements anti-VEGF ont révolutionné la prise en charge des pathologies rétiniennes. Toutefois, la demi-vie intra-oculaire des molécules anti-VEGF actuellement utilisées est courte, impliquant un nombre important d'injections intravitréennes et de consultations nécessaires pour maintenir l'efficacité de ces traitements.

➤ De nouvelles voies d'administration topiques, sous-ténoniennes, suprachoroïdiennes sont en cours de développement.

➤ Le but des nouveaux traitements en cours d'évaluation est d'inhiber le VEGF de façon prolongée, par l'action par exemple du *VEGF-trap*, des siRNA ou par thérapie génique. De nouvelles cibles tels le PDGF, le complément et la matrice extracellulaire sont également à l'étude.

➤ Une meilleure compréhension de la physiopathologie des pathologies rétiniennes ouvrira très probablement de nouveaux axes de recherche et donc de traitement pour améliorer la qualité de la prise en charge ainsi que le pronostic des maladies néovasculaires ophtalmologiques.

BIBLIOGRAPHIE

Les références peuvent être consultées en ligne à l'adresse suivante : http://www.em-consulte.com/e-complement/477020.

Bibliographie

[1] Folkman J. Tumor angiogenesis : therapeutic implications. N Engl J Med 1971;285(21):1182–6.
[2] Plouët J, Schilling J, Gospodarowicz D. Isolation and characterization of a newly identified endothelial cell mitogen produced by AtT-20 cells. EMBOJ 1989;8(12):3801–6.
[3] Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. Nat Rev Drug Discov 2004;3(5):391–400.
[4] Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. Ophthalmology 2005;112(6):1035–47.
[5] Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, et al. VEGF inhibition study in ocular neovascularization cinical trial group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2004;351(27):2805–16.
[6] Patz A. Retinal neovascularisation : early contributions of Professor Michaelson and recent observations. Br J Ophthalmol 1984;68(1):42–6.
[7] Malecaze F, Clamens S, Simorre-Pinatel V, et al. Detection of vascular endothelial growth factor messenger RNA and vascular endothelial growth factor-like activity in proliferative diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960 1994;112(11):1476–82.
[8] Okamoto N, Tobe T, Hackett SF, et al. Transgenic mice with increased expression of vascular endothelial growth factor in the retina : a new model of intraretinal and subretinal neovascularization. Am J Pathol 1997;151(1):281–91.
[9] Tobe T, Okamoto N, Vinores MA, et al. Evolution of neovascularization in mice with overexpression of vascular endothelial growth factor in photoreceptors. Invest Ophthalmol Vis Sci 1998;39(1):180–8.
[10] Schwesinger C, Yee C, Rohan RM, et al. Intrachoroidal neovascularization in transgenic mice overexpressing vascular endothelial growth factor in the retinal pigment epithelium. Am J Pathol 2001;158(3):1161–72.
[11] Penn JS, Madan A, Caldwell RB, et al. Vascular endothelial growth factor in eye disease. Prog Retin Eye Res 2008;27(4):331–71.
[12] Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. N Engl J Med 1994;331(22):1480–7.
[13] Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM, et al. Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. Br J Ophthalmol 1997;81(2):154–62.
[14] Miller JW. Vascular endothelial growth factor and ocular neovascularization. Am J Pathol 1997;151(1):13–23.
[15] CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2011;364(20):1897–908.
[16] Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006;355(14):1432–44.
[17] Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006;355(14):1419–31.
[18] Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, et al, SEVEN-UP Study Group. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON : a multicenter cohort study (SEVEN-UP). Ophthalmology 2013;120(11):2292–9.
[19] Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. Ophthalmology 2012;119(12):2537–48.
[20] Dugel PU, Koh A, Ogura Y, et al. HAWK and HARRIER : phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 2020;127(1):72–84.
[21] García-Quintanilla L, Luaces-Rodríguez A, Gil-Martínez M, et al. Pharmacokinetics of intravitreal anti-VEGF drugs in age-related macular degeneration. Pharmaceutics 2019;11(8):E365.
[22] Krohne TU, Eter N, Holz FG, Meyer CH. Intraocular pharmacokinetics of bevacizumab after a single intravitreal injection in humans. Am J Ophthalmol 2008;146(4):508–12.
[23] Krohne TU, Liu Z, Holz FG, Meyer CH. Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab following a single intravitreal injection in humans. Am J Ophthalmol 2012;154(4):682–686.e2.
[24] Do DV, Rhoades W, Nguyen QD. Pharmacokinetic study of intravitreal aflibercept in humans with neovascular age-related macular degeneration. Retina Phila Pa 2020;40(4):643–7.
[25] Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. Ophthalmology 2012;119(12):2537–48.
[26] Cohen SY, Mimoun G, Oubraham H, et al. Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice : the LUMIERE study. Retina Phila Pa 2013;33(3):474–81.
[27] Wu M, Xiong H, Xu Y, et al. Association between VEGF-A and VEGFR-2 polymorphisms and response to treatment of neovascular AMD with anti-VEGF agents : a meta-analysis. Br J Ophthalmol 2017;101(7):976–84.
[28] Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation : 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. Lancet Lond Engl 2013;382(9900):1258–67.
[29] Dugel PU, Singh RP, Koh A, et al. HAWK and HARRIER : Ninety-six-week outcomes from the phase 3 trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 2021;128(1):89–99.
[30] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. N Engl J Med 2015;372(13):1193–203.
[31] Jhaveri CD, Glassman AR, Ferris FL, et al. Aflibercept monotherapy or bevacizumab first for diabetic macular edema. N Engl J Med 2022. Published online July 14.
[32] Li B, Li MD, Ye JJ, et al. Vascular endothelial growth factor concentration in vitreous humor of patients with severe proliferative diabetic retinopathy after intravitreal injection of conbercept as an adjunctive therapy for vitrectomy. Chin Med J (Engl) 2020;6:664–9.
[33] Sivak-Callcott JA, O'Day DM, Gass JD, Tsai JC. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of neovascular glaucoma. Ophthalmology 2001;108(10):1767–76. quiz1777, 1800.
[34] Donati S, Barosi P, Bianchi M, et al. Combined intravitreal bevacizumab and grid laser photocoagulation for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. Eur J Ophthalmol 2012;22(4):607–14.
[35] Wang JK, Huang TL, Su PY, Chang PY. Approved pharmacotherapy for myopic choroidal neovascularization : a review of randomized controlled trials in ranibizumab and aflibercept. Eye Sci 2015;30(4):198–200.
[36] Wong TY, Ohno-Matsui K, Leveziel N, et al. Myopic choroidal neovascularisation : current concepts and update on clinical management. Br J Ophthalmol 2015;99(3):289–96.
[37] Stahl A, Lepore D, Fielder A, et al. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW) : an open-label randomised controlled trial. Lancet Lond Engl 2019;394(10208):1551–9.
[38] Winterhalter S, Joussen AM, Pleyer U, Stübiger N. Inflammatory choroidal neovascularisations. Klin Monatsbl Augenheilkd 2012;229(9):897–904.
[39] Mathis T, Delaunay B, Cahuzac A, et al. Choroidal neovascularisation triggered multiple evanescent white dot syndrome (MEWDS) in predisposed eyes. Br J Ophthalmol 2018;102(7):971–6.
[40] Augustine H, Munro M, Adatia F, et al. Treatment of ocular metastasis with anti-VEGF : a literature review and case report. Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol 2014;49(5):458–63.
[41] Hwang CK, Chew EY, Cukras CA, et al. Intravitreous treatment of severe ocular von Hippel-Lindau disease using a combination of the VEGF inhibitor, ranibizumab and PDGF inhibitor, E10030 : Results from a phase 1/2 clinical trial. Clin Experiment Ophthalmol 2021;49(9):1048–59.
[42] Mason JO, Albert MA, Persaud TO, Vail RS. Intravitreal bevacizumab treatment for radiation macular edema after plaque radiotherapy for choroidal melanoma. Retina Phila Pa 2007;27(7):903–7.
[43] Hamdan J, Boulze M, Aziz A, et al. Corneal neovascularisation treatments compared : subconjunctival bevacizumab injections and/or photodynamic therapy. J Fr Ophtalmol 2015;38(10):924–33.

[44] Dohlman TH, McSoley M, Amparo F, et al. Bevacizumab in high-risk corneal transplantation : a pilot multicenter prospective randomized control trial. Ophthalmology 2022;129(8):865–79.
[45] Baumal CR, Spaide RF, Vajzovic L, et al. Retinal vasculitis and intraocular inflammation after intravitreal injection of brolucizumab. Ophthalmology 2020;127(10):1345–59.
[46] Mukai R, Matsumoto H, Akiyama H. Risk factors for emerging intraocular inflammation after intravitreal brolucizumab injection for age-related macular degeneration. PloSOne 2021;16(12), e0259879.
[47] Khanani AM, Patel SS, Ferrone PJ, et al. Efficacy of every four monthly and quarterly dosing of faricimab vs ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration : the STAIRWAY phase 2 randomized clinical trial. JAMA Ophthalmol 2020;138(9):964–72.
[48] Heier JS, Khanani AM, Quezada Ruiz C, et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE) : two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. Lancet Lond Engl 2022;399(10326):729–40.
[49] Heier JS, Khanani AM, Quezada Ruiz C, et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE) : two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. Lancet Lond Engl 2022;399(10326):729–40.
[50] Holz FG, Oleksy P, Ricci F, et al. Efficacy and safety of biosimilar FYB201 compared with ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 2022;129(1):54–63.
[51] Bressler NM, Veith M, Hamouz J, et al. Biosimilar SB11 versus reference ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration : 1-year phase III randomised clinical trial outcomes. Br J Ophthalmol 2021. Published online October 16. bjophthalmol-2021-319637.
[52] Chandrasekaran PR, Madanagopalan VG. KSI-301 : antibody biopolymer conjugate in retinal disorders. Ther Adv Ophthalmol 2021;13. 25158414211027708.
[53] Khanani AM, Callanan D, Dreyer R, et al. End-of-study results for the ladder phase 2 trial of the port delivery system with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmol Retina Published online November 2020;18.
[54] Chandrasekaran PR, Madanagopalan VG. Ranibizumab port delivery system in neovascular age-related macular degeneration. Ther Adv Ophthalmol 2022;14. 25158414211072624.
[55] Khanani AM, Thomas MJ, Aziz AA, et al. Review of gene therapies for age-related macular degeneration. Eye Lond Engl 2022;36(2):303–11.
[56] Wang S, Liu P, Song L, et al. Adeno-associated virus (AAV) based gene therapy for eye diseases. Cell Tissue Bank 2011;12(2):105–10.
[57] Veritti D, Sarao V, Gorni G, Lanzetta P. Anti-VEGF drugs dynamics : relevance for clinical practice. Pharmaceutics 2022;14(2):265.

This page intentionally left blank

CHAPITRE 20

Agents favorisant la sécrétion lacrymale

M. LABETOULLE, C. BAUDOUIN, A. LABBÉ, A. ROUSSEAU

Introduction

La maladie de la sécheresse oculaire (MSO) est la conséquence des dérégulations complexes et intriquées des différentes composantes des larmes (mucinique, aqueuse et lipidique). Les conséquences sur la surface oculaire (SO), elles-mêmes intriquées et finalement auto-entretenues, associent inflammation, hyperosomolarité lacrymale, anomalies de la réparation épithéliale, et à terme anomalies de l'innervation [1–3]. Il n'y a donc pas une MSO, mais un continuum de MSO, associant à des parts variables un déficit de production aqueuse, ou une hyperévaporation lacrymale par anomalies lipidiques et/ou muciniques [4–6], nécessitant pour chaque patient une analyse sémiologique précise [7, 8] pour adapter au mieux le traitement [9–12].

Substituts lacrymaux

POURQUOI UTILISER DES SUBSTITUTS LACRYMAUX?

Les substituts lacrymaux (SL) ont pour objectif de combler tout ou partie du déficit en larmes, afin de rétablir l'homéostasie de la SO et la qualité optique du dioptre antérieur de l'œil. Si leur indication princeps est donc la MSO, ils peuvent aussi être indiqués pour augmenter le renouvellement des larmes dans d'autres conditions pathologiques, notamment les infections ou les allergies de la SO.

DONNÉES GÉNÉRALES SUR LA COMPOSITION DES SUBSTITUTS LACRYMAUX

La très grande majorité des SL sont des solutions, c'est-à-dire composées de molécules dissoutes dans l'eau, la plus simple d'entre elles étant le chlorure de sodium (NaCl). Certains SL sont à l'inverse des suspensions d'huile dans l'eau, ces huiles pouvant d'ailleurs former des gouttelettes pour devenir de réelles émulsions lipidiques.

Si le pH physiologique moyen des larmes est de 7,5, il est admis que la tolérance des collyres est meilleure en cas de légère acidité, même si des collyres au pH neutre ou légèrement alcalin peuvent être bien tolérés [13]. Globalement, l'équilibre acidobasique de la grande majorité des SL est proche de la neutralité, mais le pouvoir tampon de certains de leurs excipients (borate, acétate, etc.) permet de compenser l'alcalinité des larmes associée aux hyposécrétions lacrymales, ou à l'inverse l'acidité observée dans les anomalies palpébrales [14].

L'osmolarité des collyres varie beaucoup plus entre les produits. De nombreux SL sont hypo-osmolaires dans le but annoncé de compenser l'hyperosmolarité lacrymale de la MSO. La durée d'efficacité de cette compensation chimique élémentaire est cependant courte, de l'ordre de quelques minutes seulement [15], d'où l'idée d'utiliser des «solutés compatibles», aussi appelés osmorégulateurs (voir ci-dessous).

La composition électrolytique des SL est aussi variable d'un collyre à l'autre, et cela peut modifier significativement leur action sur l'organisation des couches lacrymales. Théoriquement, les ions potassium favorisent l'équilibre hydrique de la cornée, tandis que les ions bicarbonate favorisent l'organisation de la couche mucinique des larmes, mais une analyse systématique de ces divers composés mériterait d'être réalisée [14].

La viscosité est un autre élément essentiel dans le choix des SL, mais l'apparente simplicité du raisonnement selon lequel les produits les plus visqueux seraient les plus efficaces est évidemment trompeuse. Ainsi, un collyre très visqueux a effectivement une propension à rester longtemps sur la cornée (rémanence), mais cette viscosité, si elle n'est pas maîtrisée, gêne la vision et donne l'impression de paupières qui collent. Il convient donc en réalité de prendre en compte le comportement rhéologique des SL pour mieux se faire une idée de leurs propriétés réelles.

Certains ont un comportement strictement newtonien (la viscosité est la même quelles que soient les contraintes exercées par les paupières) : ce sont les collyres à base de sérum physiologique, et dans une moindre mesure de polymères de vinyle ou de cellulose. Ils ont l'avantage de la simplicité et d'une très bonne tolérance, mais leur mimétisme avec les larmes naturelles est limité.

Les SL à base de polymères d'acryle, de hyaluronate et les dérivés des gommes naturelles forment un réseau capable d'héberger de grosses quantités d'eau, tout en ayant un comportement

© 2023, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

dit non newtonien (pseudoplastique ou peu thixotrope) [16] : leur viscosité diminue avec les forces de cisaillement exercées par les paupières aux moments des clignements, et à l'inverse elle augmente entre les clignements, ce qui participe à l'amélioration du confort et des capacités optiques.

Le choix entre ces deux grandes familles n'est pas simple pour autant, car certains composés de haute viscosité peuvent avoir un faible capacité d'adhésion à la couche mucinique, ce qui réduit leur temps de contact avec la cornée, alors qu'un produit moins visqueux mais plus muco-adhésif (ou mucomimétique) y demeurera longtemps [14]. Toutes ces données montrent combien la combinaison d'études précliniques précises et d'essais cliniques entre les divers produits est le seul moyen d'établir un choix vraiment rationnel selon la situation clinique rencontrée (une MSO avec hyperévaporation par anomalies lipidiques ne requiert pas, a priori, le même type de SL qu'une MSO où la couche mucinique est très altérée). Force est toutefois d'observer que les données comparatives dans la littérature scientifiques ne sont que partielles, et c'est souvent l'expérience personnelle qui sert à guider le choix des SL.

■ COMPOSANTS DESTINÉS À SUBSTITUER LA COUCHE AQUEUSE (± MUCINIQUE) DES LARMES

SOLUTIONS SALINES

Les solutions salines sont la référence en termes de substitution lacrymale, car elles ont été les premières sur le marché et sont la façon la plus simple de compenser un déficit lacrymal. Elles demeurent d'ailleurs le comparateur de base dans nombre d'essais cliniques, et les polymères les plus simples n'ont d'ailleurs pas toujours démontré leur supériorité à leur égard [17]. En tant que « larmes artificielles », elles sont proposées sans conservateur et la concentration en NaCl varie de 0,9 % (sérum physiologique) à 1,4 %. Leurs indications principales sont surtout les MSO légères et les situations où il est important de renouveler fréquemment la surface oculaire pour limiter les effets délétères d'un processus pathologique (notamment infection, allergie, suite d'agression chimique ou physique de la cornée).

POLYMÈRES DE VINYLE

Les polymères de vinyle ont longtemps été, avec les dérivés de la cellulose, les seuls polymères disponibles en tant que SL. Ils participent à un meilleur équilibre entre les couches des larmes en réduisant la tension de surface entre les phases aqueuse et lipidique. Les deux molécules les plus utilisées sont l'acide polyvinylique et la povidone. Ils sont en général très bien tolérés, sans gêne visuelle significative après l'instillation. On les utilise volontiers dans les MSO légères à modérées, et pour améliorer le confort des porteurs de lentilles [14]).

POLYMÈRES DE CELLULOSE

L'hydroxyméthylcellulose (ou hydromellose), l'hydroxypropylméthylcellulose (ou hypromellose) et la carboxyméthylcellulose (ou carmellose) dérivent de la cellulose, qui est un polymère de D-glucose. Il peut compter jusqu'à 15 000 résidus par chaîne, mais c'est surtout sa concentration qui régit la viscosité de la solution finale, et donc le temps de rémanence sur la surface oculaire. Toutefois, une trop forte viscosité peut générer une gêne visuelle après l'instillation et la formation de dépôts secs sur le bord des paupières. Il existe très peu de comparaison des dérivés de cellulose entre eux [14, 18]. Ils ont en revanche été comparés, en tant que référence, aux polymères d'acide hyaluronique, et apparaissaient comme non inférieurs ou moins efficaces sur la MSO [19–22].

POLYMÈRES D'ACRYLE

Communément appelés carbomères, les polymères d'acryle sont obtenus par réticulation de l'acide acrylique avec des éthers. Ces polymères de grande taille (700 à 4000 kDa) sont très hydrophiles, et forment un gel pouvant emmagasiner jusqu'à 1000 fois leur volume en eau. C'est l'interaction avec les ions présents dans les larmes qui permet le relargage de l'eau, ce qui modifie leur viscosité. Ils se comportent en fluides non newtoniens, pseudo-plastiques et peu thixotropes (voir ci-dessus) : la viscosité se réduit sous la contrainte des clignements, mais revient rapidement à sa valeur initiale entre deux clignements, à la manière des larmes naturelles. Par ailleurs, les carbomères établissent des liaisons électrostatiques avec les mucines, ce qui leur confère des propriétés mucomimétiques et bioadhésives supérieures aux polymères de vinyle ou de cellulose [14]. Les carbomères ont d'ailleurs démontré leur supériorité sur la MSO, essentiellement les symptômes, versus leurs prédécesseurs immédiats, les polymères de vinyle, de cellulose ou de chondroïtine [14, 23, 24].

POLYMÈRES D'ACIDE HYALURONIQUE

Le hyaluronate de sodium (HS) est un composant naturellement présent dans le vitré, le liquide synovial et le derme. La molécule d'HS est un disaccharide de N-acétylglucosamine et d'acide glycuronique, capable de se polymériser sur une longueur variable, d'emmagasiner de l'eau dans ce réseau tridimensionnel pour finalement se comporter comme un fluide non newtonien (voir ci-dessus). La longueur des chaînes détermine une partie des propriétés biologiques des polymères d'HS : les courtes chaînes sont réputées favoriser les propriétés mucomimétiques et réparatrices de la SO, tandis que les chaînes plus longues ont une activité anti-inflammatoire potentiellement intéressantes dans la MSO, qui passe en partie par leur affinité avec le récepteur CD44 des métalloprotéases [25]. De façon analogue, les HS à haute viscosité favorisent plus la ré-épithélialisation de la SO alors que ceux faiblement visqueux favorisent la stabilité lacrymale [26].

Cependant, les facteurs intervenant dans la viscosité sont multiples. Ainsi, la stabilité se réduit avec la température (le produit est moins visqueux sur l'œil que dans le flacon), mais augmente avec la concentration en HS. Les osmolarités respectives du collyre et des larmes influencent aussi les propriétés rhéologiques, ce qui explique la difficulté à prévoir quelle formulation d'HS sera plus efficace ou mieux tolérée qu'une autre pour un patient donné [14]. De façon globale, la stabilité des HS sur la SO est supérieure à celle des polymères de vinyle, et dans la plupart des cas à celle des polymères de cellulose, même si quelques études n'ont pas retrouvé de différence significative [19–22].

Afin d'augmenter encore la cohésion du réseau tridimensionnel formé par les polymères d'HS, il a été récemment proposé de ponter les polymères entre eux par une exposition ultraviolette (sur le principe du *cross-linking*) [27, 28] ; des essais cliniques sont en cours. Enfin, les HS sont désormais souvent combinés dans le flacon avec d'autres composés ayant une activité pharmacologique propre, par exemple avec des anti-oxydants tels que l'acide lipoïque ou des osmoprotecteurs (voir ci-dessous), afin d'augmenter leur durée d'action sur la SO. Ils sont aussi souvent combinés avec d'autres polymères dans des

proportions variables, selon les résultats escomptés sur les propriétés rhéologiques globales du composé [29, 30].

DÉRIVÉS DES GOMMES NATURELLES

Ces polymères composés essentiellement de sucres sont les derniers arrivés parmi les composants des SL. Le plus distribué est l'hydroxypropyl-guar, dérivé d'un produit végétal, le guar, composé de chaînes où alternent deux mannoses pour un galactose. L'ajout d'un groupe hydroxypropyle réduit les capacités gélifiantes spontanées du guar naturel, et la présence de sorbitol dans le flacon rend le polymère très peu visqueux. Lors de l'instillation dans l'œil, le sorbitol est dilué, et les ions borates facilitent la réticulation des polymères entre eux pour former un réseau tridimensionnel aux propriétés rhéologiques non newtoniennes. La charge ionique négative favorise aussi l'interaction avec les mucines de la SO, conférant des propriétés mucomimétiques [31] qui peuvent expliquer la très bonne stabilité du produit, par rapport à des dérivés de la cellulose ou des HS [32–36]. D'autres gommes sont en cours de développement, comme le xanthane, d'origine bactérienne et déjà utilisé dans l'industrie agro-alimentaire. Ce polymère de glucose, mannose, glycuronate et pyruvate forme aussi une structure tridimensionnelle avec des propriétés de fluides non newtoniens. Le xanthane est présent en combinaison avec l'HS dans un SL disponible dans certains pays européens [37].

■ COMPOSANTS DESTINÉS À SUBSTITUER LA COUCHE LIPIDIQUE DES LARMES

Le plus classique est l'huile de ricin, qui n'est pas disponible en France en tant que SL (hors préparations magistrales), mais est utilisée comme excipient pour les molécules lipophiles. En suspension à 2 % ou sous forme polyoxyéthylénée à 5 %, elle a démontré ses capacités d'améliorer la qualité et la quantité du film lipidique des larmes, d'augmenter leur stabilité et d'améliorer l'état de la conjonctive, par rapport à un sérum physiologique [38–41]. Un mélange d'huile de soja, de phospholipides et de polymères de cellulose et d'HS a aussi montré son intérêt pour réduire l'hyperosmolarité lacrymale et l'épithéliopathie conjonctivale [42].

Les substituts lipidiques actuellement disponibles en France contiennent des triglycérides à chaîne moyenne seulement (en combinaison avec des polymères d'acryle), ou dans le cadre d'une émulsion lipidique cationique, ou enfin des phospholipidiques anioniques ou zwitterioniques (c'est-à-dire neutres).

L'émulsion cationique est formée de gouttelettes lipidiques qui peuvent se fixer à la surface oculaire grâce à l'interaction entre le surfaçant anionique de l'émulsion (chlorure de cétalkonium [CKC]) et d'une part les charges négatives portées par les membranes cellulaires épithéliales et/ou les mucines transmembranaires O-glycosylées [43], et d'autre part la face interne des couches lipidiques [44]. Des études récentes montrent que le CKC peut moduler les voies métaboliques inflammatoires, ce qui expliquerait l'effet protecteur de cette émulsion cationique dans des modèles expérimentaux d'agression de la surface oculaire [45–48]. En clinique humaine, elle a démontré sa supériorité par rapport à un polymère de vinyle ou une émulsion d'huile de soja [43, 49, 50].

Une émulsion lipidique anionique est aussi disponible en France, et elle a spécifiquement démontré son efficacité dans les MSO avec dysfonctionnement des glandes de Meibomius (DGM) [51]. Il s'agit d'une émulsion d'huile minérale et de dimyristeroyl-phosphatidyl-glycérol (DPG) dans l'eau, combinée avec le polymère d'hydroxypropyl-guar. Les émulsions d'huiles minérales peuvent augmenter l'épaisseur de la couche lipidique des larmes [52, 53] et le DPG peut se substituer au phosphatidyl-éthanolamine (PE) [54], un composant majeur de la couche lipidique des larmes, qui devient déficitaire en cas de DGM. Cette émulsion lipidique anionique renforce donc la couche interne des lipides lacrymaux, pour permettre à la couche externe de jouer son rôle protecteur contre l'évaporation anormale des larmes [51, 55].

■ COMPOSANTS DESTINÉS À SUBSTITUER LA COUCHE MUCINIQUE DES LARMES

Les mucines (solubles et membranaires) sont essentielles à l'ancrage de la couche aqueuse des larmes sur les membranes externes (lipidiques, donc hydrophobe) des cellules cornéennes et conjonctivales.

Si plusieurs des polymères décrits ci-dessus possèdent des propriétés mucomimétiques et/ou muco-adhésives, leurs structures sont différentes des mucines naturelles.

Une des solutions pour compenser les altérations muciniques observées dans la MSO est d'apporter des analogues de mucines, et la lubricine (non encore disponible) en est une illustration. Cette grande glycoprotéine possède un domaine central analogue à celui des mucines. Exprimée naturellement par les chondrocytes et les synoviocytes, elle l'est aussi par les cellules épithéliales de la cornée, de la conjonctive, et par les meibocytes. Dans le syndrome de Gougerot-Sjögren, son expression est réduite, alors que celle de l'enzyme qui la dégrade – la cathepsine S – est augmentée [56]. Son mode d'action le plus immédiat est de se comporter comme une mucine, en favorisant la formation d'un gel lubrifiant et protecteur à la surface des cellules de la SO, pour faciliter le glissement de la conjonctive palpébrale sur la cornée lors des clignements [57]. Une étude clinique a rapporté des données encourageantes [58]. D'autres analogues de mucines sont en cours d'exploration, par exemple ceux issus de la graine de tamarin, seule ou en association avec des polymères cellulosiques [59, 60].

Composants régulateurs de l'homéostasie de la surface oculaire

■ SÉCRÉTAGOGUES MUCINIQUES

Leur objectif est de promouvoir la sécrétion de mucines naturelles par cellules de la SO. La vitamine A en fait partie ; son déficit est une cause classique (historique) de MSO, et son application topique permet, sur modèle animal, de restaurer la sécrétion de plusieurs types de mucines et d'améliorer l'état histologique de la SO [61, 62]. Des résultats comparables ont été retrouvés chez l'homme [63], mais toute la difficulté réside dans la galénique, car la vitamine A est instable en solution aqueuse, et l'application en pommade gêne la vision (la pommade contient en outre de la lanoline, souvent mal tolérée à long terme).

Deux sécrétagogues sont largement utilisés dans plusieurs pays, mais malheureusement encore indisponibles en France : le diquafosol et le rébamipide.

Le diquafosol est un agoniste des récepteurs purinergiques P2Y2 localisés à la surface des cellules caliciformes et des cellules épithéliales des acini meibomiens [64]. Leur stimulation augmente à la fois la sécrétion de mucines et de larmes [65, 66]. Plusieurs publications issues d'équipes japonaises (où le produit est distribué) ont montré l'intérêt clinique d'une solution à 3 % à la fois sur les symptômes de MSO, et sur les signes cliniques de déficit aqueux et de DGM [67–71].

Le rébamipide est bien connu pour son application per os, en tant que protecteur gastrique. C'est un dérivé de la quinolinone qui active les gènes des mucines (*MUC 1*, *4* et *16*), et la synthèse de dérivés glycuroconjugués par les cellules épithéliales cornéennes [72, 73]. Un effet protecteur contre l'action de certaines cytokines inflammatoires a été montré [74–76]. Il est distribué en collyre à 2 % au Japon où plusieurs études ont montré son efficacité dans la MSO [77, 78], et aussi dans des syndromes connexes comme les kératoconjonctivites limbiques supérieures et les *lid wiper epitheliopathies* [79, 80].

■ OSMORÉGULATEURS (OU OSMOPROTECTEURS)

Les osmorégulateurs sont apparus sur le marché des SL dans les années 2010. Le principe est de lutter contre l'effet de l'hyperosmolarité, composante typique de la MSO qui peut à elle seule aggraver les autres facteurs étiologiques de la MSO, comme l'inflammation et les altérations épithéliales. L'osmorégulation est donc intimement liée à la lutte contre l'inflammation et à la protection épithéliale.

Il existe cinq classes d'osmorégulateurs, dont quatre sont actuellement utilisées comme composants additionnels des substituts lacrymaux : les méthylamines (avec la L-carnithine), les polyols (avec le glycérol et l'érythritol), les acides aminés (avec la taurine, la bétaïne) et les sucres (avec le tréhalose). La dernière classe, représentée par l'urée, n'est pas utilisée en ophtalmologie.

La L-carnitine est présente naturellement dans les larmes humaines. Synthétisée par le foie à partir de lysine et de méthionine, elle protège les cellules cornéennes contre le stress hyperosmotique [81–85], et participe à la stabilité des macromolécules de surface pour maintenir leur fonction [81, 86], tout en réduisant l'activité des MAP-kinases impliquées dans la transduction du message inflammatoire [86].

Le glycérol (ou glycérine) est produit naturellement par les cellules lors de la lipolyse. Ce composé largement utilisé en pharmaceutique est présent dans beaucoup de collyres, à titre d'excipient plus que d'osmorégulateur, car son action en tant que telle est de faible amplitude et de courte durée.

L'érythritol est présent naturellement dans les fruits. Appliqué sur l'œil, il pénètre dans les cellules épithéliales de la SO grâce aux aquaporines. Ses propriétés protectrices des cellules cornéennes soumises à un environnement hyperosmotique ont été démontrées expérimentalement, en agissant sur la voie des MAP-kinases [87], et en réduisant l'effet pro-inflammatoire des métalloprotéinases et de diverses cytokines [81, 88, 89].

La taurine est un acide aminé naturellement présent dans les larmes, capable de réduire le stress oxydant [90] et les marqueurs inflammatoires de cellules soumises à des conditions hyperosmolaires [87]. Elle est utilisée dans plusieurs SL, souvent en association avec l'érythritol, et aussi dans des solutions pour lentilles de contact [91].

La bétaïne est extraite des végétaux, où elle abonde dans ceux exposés à des conditions difficiles, notamment le froid ou l'hypersalinité, d'où ses applications cryoprotectrices et osmorégulatrices [92, 93]. Quelques SL, non encore distribués en France, en contiennent.

Le tréhalose est fabriqué par presque tous les organismes vivants, sauf les mammifères. Son intérêt pharmaceutique a été utilisé très tôt pour optimiser la conservation des greffes d'organes et des ovocytes [94–98]. Les propriétés du tréhalose semblent multiples, les plus connues étant à la fois anti-apoptotiques [99, 100], et protectrices de l'architecture des protéines et des structures lipidiques soumises à déshydratation rapide puis réhydratation [101]. De récentes études montrent qu'en outre le tréhalose participe à la régulation du processus autophagique [102, 103], qui organise la réutilisation des déchets cellulaires pour que l'alternance entre catabolisme et anabolisme puisse normalement se produire. Ce processus est d'ailleurs dérégulé dans le syndrome de Gougerot-Sjögren [104, 105]. Il existe des interactions entre l'autophagie et la réponse à l'inflammation ou au stress oxydant [106, 107], et d'autres osmoprotecteurs comme la taurine ont aussi montré des propriétés régulatrices de l'autophagie dans divers types cellulaires [108–110].

■ ANTIOXYDANTS

Il s'agit de composants capables de piéger les radicaux libres issus du stress oxydant, lui-même intimement lié à l'inflammation caractéristique de la MSO [111, 112]. Les principaux antioxydants proposés dans les SL sont la vitamine A, la vitamine E, le coenzyme q10 et l'acide lipoïque [113–115]. Seul ce dernier, capable de régénérer les antioxydants endogènes vitamines E, C et glutathion, présents sur la SO, est proposé dans cette indication particulière dans un des collyres disponibles actuellement en France, en combinaison avec un polymère d'HS [116]. Des osmoprotecteurs comme l'érythritol, la bétaïne et le tréhalose ont aussi montré qu'ils participaient à lutter contre le stress oxydant [89, 101], ce qui ramène au concept de cercle vicieux de la MSO [3]. Ainsi, la place réelle des antioxydants seuls, en tant que molécules pharmacologiquement actives, reste à définir dans l'arsenal thérapeutique contre la MSO.

■ COMPOSANTS PERMETTANT DE LUTTER CONTRE L'INFLAMMATION DE LA SURFACE OCULAIRE

SUBSTITUTS LACRYMAUX AVEC PROPRIÉTÉ ANTI-INFLAMMATOIRE INTRINSÈQUE

Certains des composés décrits ci-dessus ont des propriétés anti-inflammatoires propres, c'est-à-dire au-delà du simple effet de dilution (incomplet et transitoire) des effecteurs inflammatoires présents sur la SO [117]. Ainsi, les HS, notamment ceux à haut poids moléculaire, sont capables de se lier aux récepteurs CD44 des métalloprotéinases [118], ce qui pourrait expliquer leur capacité de diminuer la concentration des effecteurs inflammatoires tels que le TNF-α et l'interleukine-1β sur la SO [119], et concourir à leurs capacités réparatrices de l'épithélium cornéen [120].

L'émulsion cationique ayant comme surfactant le cétalkonium a aussi démontré des propriétés anti-inflammatoires en tant que telles, dans des modèles animaux de kératopathie expérimentale [45–47]. Ces propriétés semblent passer en partie par une régulation de la protéine kinase C, impliquée dans la transduction du message inflammatoire [48].

ANTIBIOTIQUES AVEC PROPRIÉTÉS ANTI-INFLAMMATOIRES INTRINSÈQUES

Les tétracyclines orales modulent l'action des métalloprotéinases (MMP-9) et l'interleukine 1 (IL-1) qui sont activées dans la MSO [121, 122], et ont des propriétés anti-angiogéniques intéressantes dans le DGM et/ou la rosacée oculaire [123–127]. On privilégie l'utilisation de la doxycycline (plutôt que la minocycline) en raison de sa bonne tolérance. Plusieurs protocoles sont proposés [12], mais il faut dans tous les cas respecter les contre-indications (notamment la prise d'anticoagulants coumariniques ou de rétinoïdes, la grossesse, l'enfant de moins de 8 ans) et connaître les principaux effets indésirables (hypertension intracrânienne, photosensibilisation).

Les macrolides agissent aussi sur les voies des métalloprotéinases, lipases et estérases activées dans la MSO, et réduisent de nombreux effecteurs inflammatoires, notamment pro-angiogéniques [128]. Ils sont utilisés dans la MSO avec DGM, hors AMM, selon divers protocoles par voie topique (collyre à l'azithromycine) ou par voie orale (érythromycine ou azithromycine) [3, 12, 128]. Il convient là encore de connaître les principales interactions médicamenteuses (anticoagulants, colchicine) et les principales contre-indications (myasthénie, QT long sur l'ECG).

AUTRES COMPOSANTS À PROPRIÉTÉS ANTI-INFLAMMATOIRES INTRINSÈQUES

Acides gras essentiels (AGE)

L'intérêt potentiel dans la MSO d'un apport régulier per os en AGE est connu depuis une vingtaine d'années, sur la base de leurs propriétés anti-inflammatoires sur les cellules conjonctivales [129–132]. Toutefois, les données des essais cliniques sont contradictoires selon la méthodologie utilisée et les critères d'inclusion. Une étude multicentrique n'a pas montré de bénéfice pour les compléments alimentaires riches en AGE [133], tandis que d'autres ont montré une réduction des marqueurs inflammatoires conjonctivaux [131]. Un régime naturellement riche en AGE semble aussi protecteur contre la MSO [134, 135]. Leur utilisation par voie topique est envisagée ; des essais sont en cours d'analyse, de même que pour d'autres lipides anti-inflammatoires comme les lipoxines, résolvines et protectines [132].

Androgènes

Les androgènes sont impliqués dans la régulation du statut inflammatoire de la SO ; leur concentration est corrélée au risque de MSO [136] et les traitements anti-androgènes peuvent favoriser une MSO [137, 138]. À l'inverse, l'application de testostérone transdermique peut améliorer les signes de MSO [139]. Des essais cliniques sur l'application oculaire (ou palpébrale) d'androgènes sont en cours, avec des premiers résultats encourageants sur les signes de DGM [139–141].

ANTI-INFLAMMATOIRES CONVENTIONNELS

La place particulière des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS ne sont pas indiqués dans la MSO, notamment chez les patients atteints de syndrome de Gougerot-Sjögren, de maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) ou de connectivite, le risque étant le déclenchement d'une kératolyse aseptique, pouvant mener à la perforation cornéenne [142].

Corticoïdes

Si les corticoïdes puissants (dexaméthasone, prednisone) ne sont clairement pas indiqués dans le traitement de la MSO en raison de leur toxicité cumulée dans le cadre d'une application chronique ou répétée, ils peuvent être utiles en cure courte pour passer un cap dans le cadre de MSO inflammatoires sévères (notamment GVHD, syndrome de Gougerot-Sjögren). Les corticoïdes faibles, qui ne passent que très peu dans la chambre antérieure, et sont désormais disponibles sans conservateur, ont sans doute désormais une place dans le traitement de la MSO. L'hydrocortisone sans conservateur peut par exemple être utilisée en cures courtes lors d'une exacerbation de la MSO et/ou pour améliorer la tolérance d'un collyre à la ciclosporine topique lors de l'induction du traitement chronique [12].

IMMUNOMODULATEURS

Les immunomodulateurs sont le traitement étiologique de la MSO sévère, car ils permettent de réduire le facteur pathogénique essentiel qu'est l'inflammation auto-entretenue de la SO [143].

La ciclosporine est le chef de file de cette classe. En application topique, elle a largement démontré ses capacités de réduire la plupart des biomarqueurs inflammatoires de la MSO, grâce entres autres à ses actions inhibitrices sur la calcineurine et à l'action de l'IL-2 [144–151]. Des données récentes montrent que son application chronique permet de restituer une partie du réseau neuronal intracornéen lésé dans la MSO sévère [152, 153].

Elle dispose actuellement d'une AMM en France dans le cadre d'une émulsion cationique à 0,1 % qui a montré, au travers de plusieurs essais clinique puis d'études en vraie vie, qu'elle réduit le niveau de kératopathie en cas de MSO sévère, et que cette amélioration est corrélée à celle de l'inflammation de la surface [154–160]. Par rapport aux formulations magistrales ou la préparation commerciale à 0,05 %, utilisées en France avant l'obtention de cette AMM, l'avantage de cette présentation est qu'elle combine une délivrance accrue de la ciclosporine aux tissus de la surface oculaire [161] tout en apportant les propriétés intrinsèques du véhicule, c'est-à-dire l'émulsion cationique elle-même avec le cétalkonium (voir ci-dessus). Comme toutes les présentations de ciclosporine évaluées jusqu'alors, le début de traitement peut être marqué par des sensations désagréables après l'instillation, transitoires toutefois et chez 10 à 15 % des patients, mais dont l'intensité peut être réduite par la prescription conjointe d'un corticoïde faible, en cure courte.

D'autres immunomodulateurs sont potentiellement intéressants dans la prise en charge des MSO. Le lifitegrast dispose d'une AMM dans de nombreux pays, mais pas en Europe – Novartis Europharm Ltd a retiré, auprès de l'EMA, sa demande d'AMM pour le lifitegrast (Xiidra®), destiné au traitement de la sécheresse oculaire, le 18 juin 2020 –, sous la forme d'une solution à 5 %. Il agit directement sur la capacité des lymphocytes T de reconnaître, via leur protéine de surface LFA-1, les récepteurs ICAM1 (*intercellular adhesion molecule 1*) des cellules présentatrices d'antigènes, des cellules endothéliales et épithéliales activées [162]. L'efficacité clinique, essentiellement sur les symptômes de MSO, a été rapportée dans plusieurs études [163–165]. Sa place dans l'arsenal immunomodulateur reste toutefois à définir, notamment par rapport à la ciclosporine. La tolérance locale est globalement comparable (15 % d'irritation après instillation) et des dysgueusies ont été rapportées dans 15 % des cas lors des essais [166], apparemment peu contraignantes en vraie vie.

Dans l'avenir, des immunomodulateurs plus puissant pourraient trouver leur place, notamment dans les MSO ne répondant pas aux molécules précédentes. Le tacrolimus, puissant inhibiteur de la calcineurine, qui a une action équivalente à celle de la ciclosporine, mais à des concentrations 50 à 100 fois moindres [167], a montré son intérêt dans des séries de patients atteints de MSO très sévères [168–171]. Il ne dispose pour l'instant que d'une indication dans les allergies sévères et dans certains pays asiatiques seulement, sous la forme d'une solution à 0,1 %.

Bibliographie

Les références peuvent être consultées en ligne à l'adresse suivante, http://www.em-consulte.com/e-complement/477020.

Bibliographie

[1] Craig JP, Nelson JD, Azar DT, et al. The TFOS dry eye workshop II : executive summary. Ocul Surf 2017;15:802–12.
[2] Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II definition and classification report. Ocul Surf 2017;15:276–83.
[3] Baudouin C, Irkec M, Messmer EM, et al. Clinical impact of inflammation in dry eye disease : proceedings of the ODISSEY group meeting. Acta Ophthalmol 2018;96:111–9.
[4] Lemp MA, Crews LA, Bron AJ, et al. Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort : a retrospective study. Cornea 2012;31:472–8.
[5] Tong L, Chaurasia SS, Mehta JS, Beuerman RW. Screening for meibomian gland disease : its relation to dry eye subtypes and symptoms in a tertiary referral clinic in singapore. Invest OphthalmolVisSci 2010;51:3449–54.
[6] Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. Ocul Surf 2017;15:438–510.
[7] Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, et al. TFOS DEWS II diagnostic methodology report. Ocul Surf 2017;15:539–74.
[8] Labetoulle M, M'Garrech M, Ben Hadj Salah W, et al. Exploration clinique de la surface oculaire [Clinical exploration of the ocular surface]. EMC. Ophtalmologie 2021. 21-130-B-05.
[9] Jones L, Downie LE, Korb D, et al. TFOS DEWS II management and therapy report. Ocul Surf 2017;15:575–628.
[10] Labetoulle M, Rousseau A, Labbe A, Baudouin C. Maladie de la sècheresse oculaire : du diagnostic raisonné à la conduite thérapeutique personnalisée [Dry eye disease : from reasoned diagnosis to personalized treatment]. EMC. Ophtalmologie 2021. 21-150-A-26.
[11] Labetoulle M, Rousseau A, Labbe A, Baudouin C. Les substituts lacrymaux [Tears substitutes]. EMC. Ophtalmologie 2020. 21-150-A-22.
[12] Labetoulle M, Rousseau A, Labbe A, Baudouin C. Les traitements anti-inflammatoires dans la sécheresse oculaire [Anti-inflammatory treatments in dry eyes]. EMC. Ophtalmologie 2020. 21-150-A-24.
[13] Motolko M, Breslin CW. The effect of pH and osmolarity on the ability of tolerate artificial tears. Am J Ophthalmol 1981;91:781–4.
[14] Rousseau A, M'Garrech M, Barreau E, et al. Les substituts lacrymaux. In: Pisella PJ, Baudouin C, Hoang-Xuan T, editors. Surface oculaire. Paris: Masson; 2015.
[15] Holly FJ, Lamberts DW. Effect of nonisotonic solutions on tear film osmolality. Invest Ophthalmol Vis Sci 1981;20:236–45.
[16] Jossic L, Lefèvre P, de Loubens C, et al. The fluid mechanics of shear-thinning tear substitutes. J Non-Newt Fluid Mech 2009;161:1–9.
[17] Malet F, Karsenti D, Pouliquen P. Preservative-free ocular hydrating agents in symptomatic contact lens wearers : saline versus PVP solution. Eye Contact Lens 2003;29:38–43.
[18] Grene RB, Lankston P, Mordaunt J, et al. Unpreserved carboxymethylcellulose artificial tears evaluated in patients with keratoconjunctivitis sicca. Cornea 1992;11:294–301.
[19] Brignole F, Pisella PJ, Dupas B, et al. Efficacy and safety of 0.18 % sodium hyaluronate in patients with moderate dry eye syndrome and superficial keratitis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2005;243:531–8.
[20] Lee JH, Ahn HS, Kim EK, Kim TI. Efficacy of sodium hyaluronate and carboxymethylcellulose in treating mild to moderate dry eye disease. Cornea 2011;30:175–9.
[21] Song JK, Lee K, Park HY, et al. Efficacy of carboxymethylcellulose and hyaluronate in dry eye disease : a systematic review and meta-analysis. Korean J Fam Med 2017;38:2–7.
[22] Baudouin C, Cochener B, Pisella PJ, et al. Randomized, phase III study comparing osmoprotective carboxymethylcellulose with sodium hyaluronate in dry eye disease. Eur J Ophthalmol 2012;22:751–61.
[23] Pouliquen P. [Carbomer gels in the treatment of dry eye] Les gels de carbomères dans le traitement de l'oeil sec. J Fr Ophtalmol 1999;22:903–13.
[24] Wang IJ, Lin IC, Hou YC, Hu FR. A comparison of the effect of carbomer-, cellulose- and mineral oil-based artificial tear formulations. Eur J Ophthalmol 2007;17:151–9.
[25] Muller-Lierheim WGK. Why chain length of hyaluronan in eye drops matters. Diagnostics (Basel) 2020;10(8):511.
[26] Aragona P, Simmons PA, Wang H, Wang T. Physicochemical properties of hyaluronic acid-based lubricant eye drops. Trans Vis Sci Technol 2019;8(6):2.
[27] Cagini C, Torroni G, Fiore T, et al. Tear film stability in Sjogren syndrome patients treated with hyaluronic acid versus crosslinked hyaluronic acid-based eye drops. J Ocul Pharmacol Ther 2017;33:539–42.
[28] Fallacara A, Vertuani S, Panozzo G, et al. Novel artificial tears containing cross-linked hyaluronic acid : an in vitro re-epithelialization study. Molecules 2017;22(12):2104.
[29] Chiambaretta F, Doan S, Labetoulle M, et al. A randomized, controlled study of the efficacy and safety of a new eyedrop formulation for moderate to severe dry eye syndrome. Eur J Ophthalmol 2017;27:1–9.
[30] Labetoulle M, Chiambaretta F, Shirlaw A, et al. Osmoprotectants, carboxymethylcellulose and hyaluronic acid multi-ingredient eye drop : a randomised controlled trial in moderate to severe dry eye. Eye (Lond) 2017;31:1512.
[31] Paugh JR, Nguyen AL, Ketelson HA, et al. Precorneal residence time of artificial tears measured in dry eye subjects. Optom Vis Sci 2008;85:725–31.
[32] Moon SW, Hwang JH, Chung SH, Nam KH. The impact of artificial tears containing hydroxypropyl guar on mucous layer. Cornea 2010;29:1430–5.
[33] Ubels JL, Clousing DP, Van Haitsma TA, et al. Pre-clinical investigation of the efficacy of an artificial tear solution containing hydroxypropyl-guar as a gelling agent. CurrEye Res 2004;28:437–44.
[34] Labetoulle M, Messmer EM, Pisella PJ, et al. Safety and efficacy of a hydroxypropyl guar/polyethylene glycol/propylene glycol-based lubricant eye-drop in patients with dry eye. Br J Ophthalmol 2017;101:487–92.
[35] Ng A, Keech A, Jones L. Tear osmolarity changes after use of hydroxypropyl-guar-based lubricating eye drops. Clin Ophthalmol 2018;12:695–700.
[36] Fernandez KB, Epstein SP, Raynor GS, et al. Modulation of HLA-DR in dry eye patients following 30 days of treatment with a lubricant eyedrop solution. Clin Ophthalmol 2015;9:1137–45.
[37] Faraldi F, Papa V, Santoro D, et al. A new eye gel containing sodium hyaluronate and xanthan gum for the management of post-traumatic corneal abrasions. Clin Ophthalmol 2012;6:727–31.
[38] Goto E, Shimazaki J, Monden Y, et al. Low-concentration homogenized castor oil eye drops for noninflamed obstructive meibomian gland dysfunction. Ophthalmology 2002;109:2030–5.
[39] Di Pascuale MA, Goto E, Tseng SC. Sequential changes of lipid tear film after the instillation of a single drop of a new emulsion eye drop in dry eye patients. Ophthalmology 2004;111:783–91.
[40] Solomon R, Perry HD, Donnenfeld ED, Greenman HE. Slitlamp biomicroscopy of the tear film of patients using topical restasis and refresh endura. J Cataract Refract Surg 2005;31:661–3.
[41] Ousler GW, Michaelson C, Christensen MT. An evaluation of tear film breakup time extension and ocular protection index scores among three marketed lubricant eye drops. Cornea 2007;26:949–52.
[42] McCann LC, Tomlinson A, Pearce EI, Papa V. Effectiveness of artificial tears in the management of evaporative dry eye. Cornea 2012;31:1–5.
[43] Lallemand F, Daull P, Benita S, et al. Successfully improving ocular drug delivery using the cationic nanoemulsion, novasorb. J Drug Deliv 2012;2012, 604204.
[44] Garhofer G, Werkmeister RM, Messner A, et al. Short-term reproducibility of interferometry based tear film lipid layer thickness measurements in humans. Baltimore: États-Unis; 2017. 7-11 may.
[45] Daull P, Lallemand F, Garrigue JS. Benefits of cetalkonium chloride cationic oil-in-water nanoemulsions for topical ophthalmic drug delivery. J Pharm Pharmacol 2014;66:531–41.
[46] Liang H, Baudouin C, Daull P, et al. In vitro and in vivo evaluation of a preservative-free cationic emulsion of latanoprost in corneal wound healing models. Cornea 2012;31:1319–29.
[47] Daull P, Feraille L, Elena PP, Garrigue JS. Comparison of the anti-inflammatory effects of artificial tears in a rat model of corneal scraping. J Ocul Pharmacol Ther 2016;32:109–18.
[48] Daull P, Guenin S, Hamon de Almeida V, Garrigue JS. Anti-inflammatory activity of CKC-containing cationic emulsion eye drop vehicles. Mol Vis 2018;24:459–70.

[49] Amrane M, Creuzot-Garcher C, Robert PY, et al. Ocular tolerability and efficacy of a cationic emulsion in patients with mild to moderate dry eye disease - a randomised comparative study. J Fr Ophtalmol 2014;37:589–98.
[50] Robert PY, Cochener B, Amrane M, et al. Efficacy and safety of a cationic emulsion in the treatment of moderate to severe dry eye disease : a randomized controlled study. Eur J Ophthalmol 2016;26:546–55.
[51] Baudouin C, Galarreta DJ, Mrukwa-Kominek E, et al. Clinical evaluation of an oil-based lubricant eyedrop in dry eye patients with lipid deficiency. Eur J Ophthalmol 2017;27:122–8.
[52] Korb DR, Scaffidi RC, Greiner JV, et al. The effect of two novel lubricant eye drops on tear film lipid layer thickness in subjects with dry eye symptoms. Optom Vis Sci 2005;82:594–601.
[53] Scaffidi RC, Korb DR. Comparison of the efficacy of two lipid emulsion eyedrops in increasing tear film lipid layer thickness. Eye Contact Lens 2007;33:38–44.
[54] Korb DR, Greiner JV, Glonek T. The effects of anionic and zwitterionic phospholipids on the tear film lipid layer. Adv Exp Med Biol 2002;506:495–9.
[55] Sindt CW, Foulks GN. Efficacy of an artificial tear emulsion in patients with dry eye associated with meibomian gland dysfunction. Clin Ophthalmol 2013;7:1713–22.
[56] Regmi SC, Samsom ML, Heynen ML, et al. Degradation of proteoglycan 4/lubricin by cathepsin S : Potential mechanism for diminished ocular surface lubrication in Sjogren's syndrome. Exp Eye Res 2017;161:1–9.
[57] Schmidt TA, Sullivan DA, Knop E, et al. Transcription, translation, and function of lubricin, a boundary lubricant, at the ocular surface. JAMA Ophthalmol 2013;131:766–76.
[58] Lambiase A, Sullivan BD, Schmidt TA, et al. A two-week, randomized, double-masked study to evaluate safety and efficacy of lubricin (150 mug/ml) eye drops versus sodium hyaluronate (HA) 0.18 % eye drops (Vismed(R)) in patients with moderate dry eye disease. Ocul Surf 2017;15:77–87.
[59] Rolando M, Valente C. Establishing the tolerability and performance of tamarind seed polysaccharide (TSP) in treating dry eye syndrome : results of a clinical study. BMC Ophthalmol 2007;7:5.
[60] Barabino S, Rolando M, Nardi M, et al. The effect of an artificial tear combining hyaluronic acid and tamarind seeds polysaccharide in patients with moderate dry eye syndrome : a new treatment for dry eye. Eur J Ophthalmol 2014;24:173–8.
[61] Odaka A, Toshida H, Ohta T, et al. Efficacy of retinol palmitate eye drops for dry eye in rabbits with lacrimal gland resection. Clin Ophthalmol 2012;6:1585–93.
[62] Tabuchi N, Toshida H, Koike D, et al. Effect of retinol palmitate on corneal and conjunctival mucin gene expression in a rat dry eye model after injury. J Ocul Pharmacol Ther 2017;33:24–33.
[63] Toshida H, Funaki T, Ono K, et al. Efficacy and safety of retinol palmitate ophthalmic solution in the treatment of dry eye : a Japanese Phase II clinical trial. Drug Des Devel Ther 2017;11:1871–9.
[64] Lau OC, Samarawickrama C, Skalicky SE. P2Y receptor agonists for the treatment of dry eye disease : a review. Clin Ophthalmol 2014;8:327–34.
[65] Murakami T, Fujihara T, Nakamura M, Nakata K. P2Y(2) receptor stimulation increases tear fluid secretion in rabbits. Curr Eye Res 2000;21:782–7.
[66] Pintor J, Bautista A, Carracedo G, Peral A. UTP and diadenosine tetraphosphate accelerate wound healing in the rabbit cornea. Ophthalmic Physiol Opt 2004;24:186–93.
[67] Matsumoto Y, Ohashi Y, Watanabe H, Tsubota K. Efficacy and safety of diquafosol ophthalmic solution in patients with dry eye syndrome : a Japanese phase 2 clinical trial. Ophthalmology 2012;119:1954–60.
[68] Arita R, Suehiro J, Haraguchi T, et al. Topical diquafosol for patients with obstructive meibomian gland dysfunction. Br J Ophthalmol 2013;97:725–9.
[69] Koh S, Ikeda C, Takai Y, et al. Long-term results of treatment with diquafosol ophthalmic solution for aqueous-deficient dry eye. Jpn J Ophthalmol 2013;57:440–6.
[70] Yokoi N, Kato H, Kinoshita S. The increase of aqueous tear volume by diquafosol sodium in dry-eye patients with Sjogren's syndrome : a pilot study. Eye (Lond) 2016;30:857–64.
[71] Fukuoka S, Arita R. Increase in tear film lipid layer thickness after instillation of 3 % diquafosol ophthalmic solution in healthy human eyes. Ocul Surf 2017;15:730–5.
[72] Takeji Y, Urashima H, Aoki A, Shinohara H. Rebamipide increases the mucin-like glycoprotein production in corneal epithelial cells. J Ocul Pharmacol Ther 2012;28:259–63.
[73] Urashima H, Takeji Y, Okamoto T, et al. Rebamipide increases mucin-like substance contents and periodic acid Schiff reagent-positive cells density in normal rabbits. J Ocul Pharmacol Ther 2012;28:264–70.
[74] Kimura K, Morita Y, Orita T, et al. Protection of human corneal epithelial cells from TNF-alpha-induced disruption of barrier function by rebamipide. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013;54:2572–760.
[75] Arakaki R, Eguchi H, Yamada A, et al. Anti-inflammatory effects of rebamipide eyedrop administration on ocular lesions in a murine model of primary Sjogren's syndrome. PLoSOne 2014;9, e98390.
[76] Ueta M, Shoji J, Sotozono C, Kinoshita S. Downregulation of IL-8, ECP, and total IgE in the tears of patients with atopic keratoconjunctivitis treated with rebamipide eyedrops. Clin Transl Allergy 2014;4:40.
[77] Kinoshita S, Awamura S, Oshiden K, et al. Rebamipide (OPC-12759) in the treatment of dry eye : a randomized, double-masked, multicenter, placebo-controlled phase II study. Ophthalmology 2012;119:2471–8.
[78] Kinoshita S, Oshiden K, Awamura S, et al. A randomized, multicenter phase 3 study comparing 2 % rebamipide (OPC-12759) with 0.1 % sodium hyaluronate in the treatment of dry eye. Ophthalmology 2013;120:1158–65.
[79] Takahashi Y, Ichinose A, Kakizaki H. Topical rebamipide treatment for superior limbic keratoconjunctivitis in patients with thyroid eye disease. Am J Ophthalmol 2014;157:807–12 e2.
[80] Itakura H, Kashima T, Itakura M, et al. Topical rebamipide improves lid wiper epitheliopathy. Clin Ophthalmol 2013;7:2137–41.
[81] Corrales RM, Luo L, Chang EY, Pflugfelder SC. Effects of osmoprotectants on hyperosmolar stress in cultured human corneal epithelial cells. Cornea 2008;27:574–9.
[82] Jebbar M, Champion C, Blanco C, Bonnassie S. Carnitine acts as a compatible solute in Brevibacterium linens. Res Microbiol 1998;149:211–9.
[83] Peluso G, Petillo O, Barbarisi A, et al. Carnitine protects the molecular chaperone activity of lens alpha-crystallin and decreases the post-translational protein modifications induced by oxidative stress. Faseb J 2001;15:1604–6.
[84] Khandekar N, Willcox MD, Shih S, et al. Decrease in hyperosmotic stress-induced corneal epithelial cell apoptosis by L-carnitine. Mol Vis 2013;19:1945–56.
[85] Flanagan JL, Simmons PA, Vehige J, et al. Role of carnitine in disease. Nutr Metab (Lond) 2010;7:30.
[86] Cayley S, Record Jr MT. Roles of cytoplasmic osmolytes, water, and crowding in the response of Escherichia coli to osmotic stress : biophysical basis of osmoprotection by glycine betaine. Biochemistry 2003;42:12596–609.
[87] Simmons PA. Effect of compatible solutes on transepithelial electrical resistance and uptake in primary rabbit corneal epithelial cell layers model. Fort Lauderdale (États-Unis) 2007.
[88] Deng R, Su Z, Hua X, et al. Osmoprotectants suppress the production and activity of matrix metalloproteinases induced by hyperosmolarity in primary human corneal epithelial cells. Mol Vis 2014;20:1243–52.
[89] Hua X, Su Z, Deng R, et al. Effects of L-carnitine, erythritol and betaine on pro-inflammatory markers in primary human corneal epithelial cells exposed to hyperosmotic stress. Curr Eye Res 2015;40:657–67.
[90] Bucolo C, Fidilio A, Platania CBM, et al. Antioxidant and osmoprotecting activity of taurine in dry eye models. J Ocul Pharmacol Ther 2018;34:188–94.
[91] Funke S, Azimi D, Wolters D, et al. Longitudinal analysis of taurine induced effects on the tear proteome of contact lens wearers and dry eye patients using a RP-RP-Capillary-HPLC-MALDI TOF/TOF MS approach. J Proteomics 2012;75:3177–90.

[92] Popova AV, Busheva MR. Cryoprotective effect of glycine betaine and glycerol is not based on a single mechanism. Cryo Letters 2001;22:293–8.
[93] Garrett Q, Khandekar N, Shih S, et al. Betaine stabilizes cell volume and protects against apoptosis in human corneal epithelial cells under hyperosmotic stress. Exp Eye Res 2013;108:33–41.
[94] Luyckx J, Baudouin C. Trehalose : an intriguing disaccharide with potential for medical application in ophthalmology. Clin Ophthalmol 2011;5:577–81.
[95] Ohtake S, Wang YJ. Trehalose : current use and future applications. J Pharm Sci 2011;100:2020–53.
[96] Katenz E, Vondran FW, Schwartlander R, et al. Cryopreservation of primary human hepatocytes : the benefit of trehalose as an additional cryoprotective agent. Liver Transpl 2007;13:38–45.
[97] Matsumoto S, Noguichi H, Shimoda M, et al. Seven consecutive successful clinical islet isolations with pancreatic ductal injection. Cell Transplant 2010;19:291–7.
[98] Eroglu A, Toner M, Toth TL. Beneficial effect of microinjected trehalose on the cryosurvival of human oocytes. Fertil Steril 2002;77:152–8.
[99] Chen W, Zhang X, Liu M, et al. Trehalose protects against ocular surface disorders in experimental murine dry eye through suppression of apoptosis. Exp Eye Res 2009;89:311–8.
[100] Hovakimyan M, Ramoth T, Lobler M, et al. Evaluation of protective effects of trehalose on desiccation of epithelial cells in three dimensional reconstructed human corneal epithelium. Curr Eye Res 2012;37:982–9.
[101] Laihia J, Kaarniranta K. Trehalose for ocular surface health. Biomolecules 2020;10(5):809.
[102] Uchida K, Unuma K, Funakoshi T, et al. Activation of master autophagy regulator TFEB during systemic LPS administration in the cornea. J Toxicol Pathol 2014;27:153–8.
[103] Hernandez E, Taisne C, Lussignol M, et al. Commercially available eye drops containing trehalose protect against dry conditions via autophagy induction. J Ocul Pharmacol Ther 2021;37(7):386–93.
[104] Byun YS, Lee HJ, Shin S, Chung SH. Elevation of autophagy markers in Sjogren syndrome dry eye. Sci Rep 2017;7:17280.
[105] Lin T, Filek R, Wang JM, et al. Impression cytology implicates cell autophagy in aqueous deficiency dry eye. Clin Ophthalmol 2017;11:773–9.
[106] Liu Z, Chen D, Chen X, et al. Trehalose induces autophagy against inflammation by activating TFEB signaling pathway in human corneal epithelial cells exposed to hyperosmotic stress. Invest Ophthalmol Vis Sci 2020;61:26.
[107] Panigrahi T, Shivakumar S, Shetty R, et al. Trehalose augments autophagy to mitigate stress induced inflammation in human corneal cells. Ocul Surf 2019;17:699–713.
[108] Bai J, Yao X, Jiang L, et al. Taurine protects against As2O3-induced autophagy in livers of rat offsprings through PPARγ pathway. Sci Rep 2016;6:27733.
[109] Lu K, Zimmermann M, Görg B, et al. Hepatic encephalopathy is linked to alterations of autophagic flux in astrocytes. EBioMedicine 2019;48:539–53.
[110] Sun Y, Dai S, Tao J, et al. Taurine suppresses ROS-dependent autophagy via activating Akt/mTOR signaling pathway in calcium oxalate crystals-induced renal tubular epithelial cell injury. Aging (Albany NY) 2020;12:17353–66.
[111] Augustin AJ, Spitznas M, Kaviani N, et al. Oxidative reactions in the tear fluid of patients suffering from dry eyes. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1995;233:694–8.
[112] Seen S, Tong L. Dry eye disease and oxidative stress. Acta Ophthalmol 2018;96:e412–20.
[113] Postorino EI, Rania L, Aragona E, Mannucci C, et al. Efficacy of eyedrops containing cross-linked hyaluronic acid and coenzyme Q10 in treating patients with mild to moderate dry eye. Eur J Ophthalmol 2018;28:25–31.
[114] Cui X, Xiang J, Zhu W, et al. Vitamin A palmitate and carbomer gel protects the conjunctiva of patients with long-term prostaglandin analogs application. J Glaucoma 2016;25:487–92.
[115] Tredici C, Fasciani R, Villano A, et al. Efficacy of eye drops containing crosslinked hyaluronic acid and CoQ10 in restoring ocular health exposed to chlorinated water. Eur J Ophthalmol 2020;30:430–8.
[116] Rochette L, Ghibu S, Muresan A, Vergely C. Alpha-lipoic acid : molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes. Can J Physiol Pharmacol 2015;93:1021–7.
[117] Martin E, Oliver KM, Pearce EI, et al. Effect of tear supplements on signs, symptoms and inflammatory markers in dry eye. Cytokine 2018;105:37–44.
[118] Culty M, Miyake K, Kincade PW, et al. The hyaluronate receptor is a member of the CD44 (H-CAM) family of cell surface glycoproteins. J Cell Biol 1990;111:2765–74.
[119] Oh HJ, Li Z, Park SH, Yoon KC. Effect of hypotonic 0.18 % sodium hyaluronate eyedrops on inflammation of the ocular surface in experimental dry eye. J Ocul Pharmacol Ther 2014;30:533–42.
[120] Miyazaki T, Miyauchi S, Nakamura T, et al. The effect of sodium hyaluronate on the growth of rabbit corneal epithelial cells in vitro. J Ocul Pharmacol Ther 1996;12:409–15.
[121] Dursun D, Kim MC, Solomon A, Pflugfelder SC. Treatment of recalcitrant recurrent corneal erosions with inhibitors of matrix metalloproteinase-9, doxycycline and corticosteroids. Am J Ophthalmol 2001;132:8–13.
[122] Solomon A, Rosenblatt M, Li D, et al. Doxycycline inhibition of interleukin-1 in the corneal epithelium. Am J Ophthalmol 2000;130:688.
[123] van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, et al. Interventions for rosacea. Cochrane Database Syst Rev 2015;, Cd003262.
[124] De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, et al. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. Exp Eye Res 2006;83:526–35.
[125] de Paiva CS, Pflugfelder SC. Rationale for anti-inflammatory therapy in dry eye syndrome. Arq Bras Oftalmol 2008;71:89–95.
[126] Stone DU, Chodosh J. Oral tetracyclines for ocular rosacea : an evidence-based review of the literature. Cornea 2004;23:106–9.
[127] Yoo SE, Lee DC, Chang MH. The effect of low-dose doxycycline therapy in chronic meibomian gland dysfunction. Korean J Ophthalmol 2005;19:258–63.
[128] Geerling G, Baudouin C, Aragona P, et al. Emerging strategies for the diagnosis and treatment of meibomian gland dysfunction : Proceedings of the OCEAN group meeting. Ocul Surf 2017;15:179–92.
[129] Aragona P, Bucolo C, Spinella R, et al. Systemic omega-6 essential fatty acid treatment and pge1 tear content in Sjogren's syndrome patients. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005;46:4474–9.
[130] Barabino S, Rolando M, Camicione P, et al. Systemic linoleic and gamma-linolenic acid therapy in dry eye syndrome with an inflammatory component. Cornea 2003;22:97–101.
[131] Brignole-Baudouin F, Baudouin C, Aragona P, et al. A multicentre, double-masked, randomized, controlled trial assessing the effect of oral supplementation of omega-3 and omega-6 fatty acids on a conjunctival inflammatory marker in dry eye patients. Acta Ophthalmol 2011;89:e591–7.
[132] Barabino S, Horwath-Winter J, Messmer EM, et al. The role of systemic and topical fatty acids for dry eye treatment. Prog Retin Eye Res 2017;61:23–34.
[133] Asbell PA, Maguire MG, Pistilli M, et al. n-3 fatty acid supplementation for the treatment of dry eye disease. N Engl J Med 2018;378:1681–90.
[134] Ziemanski JF, Wolters LR, Jones-Jordan L, et al. Relation between dietary essential fatty acid intake and dry eye disease and meibomian gland dysfunction in postmenopausal women. Am J Ophthalmol 2018;189:29–40.
[135] Giannaccare G, Pellegrini M, Sebastiani S, et al. Efficacy of omega-3 fatty acid supplementation for treatment of dry eye disease : a meta-analysis of randomized clinical trials. Cornea 2019;38:565–73.
[136] Vehof J, Hysi PG, Hammond CJ. A Metabolome-wide study of dry eye disease reveals serum androgens as biomarkers. Ophthalmology 2017;124:505–11.
[137] Sullivan BD, Evans JE, Cermak JM, et al. Complete androgen insensitivity syndrome : effect on human meibomian gland secretions. Arch Ophthalmol 2002;120:1689–99.
[138] Li K, Zhang C, Yang Z, et al. Evaluation of a novel dry eye model induced by oral administration of finasteride. Mol Med Rep 2017;16:8763–70.

[139] Golebiowski B, Badarudin N, Eden J, et al. The effects of transdermal testosterone and oestrogen therapy on dry eye in postmenopausal women : a randomised, placebo-controlled, pilot study. Br J Ophthalmol 2017 ;101:926–32.
[140] Sullivan DA, Rocha EM, Aragona P, et al. TFOS DEWS II sex, gender, and hormones report. Ocul Surf 2017 ;15:284–333.
[141] Peck T, Olsakovsky L, Aggarwal S. Dry eye syndrome in menopause and perimenopausal age group. J Midlife Health 2017 ;8:51–4.
[142] Gabison EE, Chastang P, Menashi S, et al. Late corneal perforation after photorefractive keratectomy associated with topical diclofenac : involvement of matrix metalloproteinases. Ophthalmology 2003 ;110:1626–31.
[143] Baudouin C, Aragona P, Van Setten G, et al. Diagnosing the severity of dry eye : a clear and practical algorithm. Br J Ophthalmol 2014 ;98:1168–76.
[144] Kunert KS, Tisdale AS, Stern ME, et al. Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome : effect on conjunctival lymphocytes. Arch Ophthalmol 2000 ;118:1489–96.
[145] Pisella PJ, Brignole F, Debbasch C, et al. Flow cytometric analysis of conjunctival epithelium in ocular rosacea and keratoconjunctivitis sicca. Ophthalmology 2000 ;107:1841–9.
[146] Baudouin C, Brignole F, Pisella PJ, et al. Flow cytometric analysis of the inflammatory marker HLA DR in dry eye syndrome : results from 12 months of randomized treatment with topical cyclosporin A. Adv Exp Med Biol 2002 ;506:761–9.
[147] Brignole F, Pisella PJ, De Saint JM, et al. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS : 6-month treatment with topical cyclosporin A. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001 ;42:90–5.
[148] Kunert KS, Tisdale AS, Gipson IK. Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine. Arch Ophthalmol 2002 ;120:330–7.
[149] Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group. Ophthalmology 2000 ;107:631–9.
[150] Stevenson D, Tauber J, Reis BL. Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease : a dose-ranging, randomized trial. The Cyclosporin A Phase 2 Study Group. Ophthalmology 2000 ;107:967–74.
[151] Cross WD, Lay Jr LF, Walt JG, Kozma CM. Clinical and economic implications of topical cyclosporin A for the treatment of dry eye. Manag Care Interface 2002 ;15:44–9.
[152] Levy O, Labbe A, Borderie V, et al. Increased corneal sub-basal nerve density in patients with Sjogren syndrome treated with topical cyclosporine A. Clin Exp Ophthalmol 2017 ;45:455–63.
[153] Laccheri B, Torroni G, Cagini C, et al. Corneal confocal scanning laser microscopy in patients with dry eye disease treated with topical cyclosporine. Eye (Lond) 2017 ;31:788–94.
[154] Baudouin C, de la Maza MS, Amrane M, et al. One-year efficacy and safety of 0.1 % cyclosporine A cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease. Eur J Ophthalmol 2017 ;27(6):678–85.
[155] Baudouin C, Figueiredo FC, Messmer EM, et al. A randomized study of the efficacy and safety of 0.1 % cyclosporine A cationic emulsion in treatment of moderate to severe dry eye. Eur J Ophthalmol 2017. 0.
[156] Leonardi A, Flamion B, Baudouin C. Keratitis in dry eye disease and topical ciclosporin A. Ocul Immunol Inflamm 2017 ;25(4):577–86.
[157] Leonardi A, Van Setten G, Amrane M, et al. Efficacy and safety of 0.1 % cyclosporine A cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease : a multicenter randomized trial. Eur J Ophthalmol 2016 ;26:287–96.
[158] Pisella PJ, Labetoulle M, Doan S, et al. Topical ocular 0.1 % cyclosporine A cationic emulsion in dry eye disease patients with severe keratitis : experience through the French early-access program. Clin Ophthalmol 2018 ;12:289–99.
[159] Labetoulle M, Leonardi A, Amrane M, et al. Persistence of efficacy of 0.1 % cyclosporin A cationic emulsion in subjects with severe keratitis due to dry eye disease : a nonrandomized, open-label extension of the SANSIKA study. Clin Ther 2018 ;40:1894–906.
[160] Leonardi A, Messmer EM, Labetoulle M, et al. Efficacy and safety of 0.1 % ciclosporin A cationic emulsion in dry eye disease : a pooled analysis of two double-masked, randomised, vehicle-controlled phase III clinical studies. Br J Ophthalmol 2019 ;103:125–31.
[161] Daull P, Lallemand F, Philips B, et al. Distribution of cyclosporine A in ocular tissues after topical administration of cyclosporine A cationic emulsions to pigmented rabbits. Cornea 2013 ;32:345–54.
[162] Sun Y, Zhang R, Gadek TR, et al. Corneal inflammation is inhibited by the LFA-1 antagonist, lifitegrast (SAR 1118). J Ocul Pharmacol Ther 2013 ;29:395–402.
[163] Sheppard JD, Torkildsen GL, Lonsdale JD, et al. Lifitegrast ophthalmic solution 5.0 % for treatment of dry eye disease : results of the OPUS-1 phase 3 study. Ophthalmology 2014 ;121:475–83.
[164] Tauber J, Karpecki P, Latkany R, et al. Lifitegrast ophthalmic solution 5.0 % versus placebo for treatment of dry eye disease : results of the randomized phase III OPUS-2 study. Ophthalmology 2015 ;122:2423–31.
[165] Holland EJ, Luchs J, Karpecki PM, et al. Lifitegrast for the treatment of dry eye disease : results of a phase III, randomized, double-masked, placebo-controlled trial (OPUS-3). Ophthalmology 2017 ;124:53–60.
[166] Donnenfeld ED, Karpecki PM, Majmudar PA, et al. Safety of lifitegrast ophthalmic solution 5.0 % in patients with dry eye disease : a 1-year, multicenter, randomized, placebo-controlled study. Cornea 2016 ;35:741–8.
[167] Barbarino JM, Staatz CE, Venkataramanan R, et al. PharmGKB summary : cyclosporine and tacrolimus pathways. Pharmacogenet Genomics 2013 ;23:563–85.
[168] Moscovici BK, Holzchuh R, Sakassegawa-Naves FE, et al. Treatment of Sjogren's syndrome dry eye using 0.03 % tacrolimus eye drop : Prospective double-blind randomized study. Cont Lens Anterior Eye 2015 ;38:373–8.
[169] Sanz-Marco E, Udaondo P, Garcia-Delpech S, et al. Treatment of refractory dry eye associated with graft versus host disease with 0.03 % tacrolimus eyedrops. J Ocul Pharmacol Ther 2013 ;29:776–83.
[170] Miyazaki D, Fukushima A, Ohashi Y, et al. Steroid-sparing effect of 0.1 % tacrolimus eye drop for treatment of shield ulcer and corneal epitheliopathy in refractory allergic ocular diseases. Ophthalmology 2017 ;124:287–94.
[171] Abud TB, Amparo F, Saboo US, et al. A clinical trial comparing the safety and efficacy of topical tacrolimus versus methylprednisolone in ocular graft-versus-host disease. Ophthalmology 2016 ;123:1449–57.

Chapitre 21

Agents de cicatrisation cornéenne

E. Gabison

Introduction

La cornée est une structure transparente, avasculaire, composée de cinq couches : un épithélium stratifié non kératinisé reposant sur une membrane basale non ondulée, une couche stromale acellulaire appelée couche de Bowman, le stroma contenant les kératocytes, l'endothélium et sa membrane basale, la membrane de Descemet. L'épithélium cornéen constitue une véritable barrière protectrice vis-à-vis des éléments externes et environnementaux, et le stroma sous-jacent maintient la transparence nécessaire à sa fonction optique. La forme et l'intégrité de la cornée sont maintenues par l'organisation des fibres de collagènes et la matrice extracellulaire.

Pour maintenir une surface optique lisse et transparente, l'épithélium cornéen se renouvelle en permanence et fonctionne comme une barrière aux diverses agressions environnementales. Après un traumatisme, la cornée se ré-épithélialise rapidement en moins de 5 jours, minimisant ainsi le risque d'infection, d'opacification ou de perforation. En présence de certains facteurs de risque (sécheresse oculaire, kératopathie diabétique, déficit en cellules souches limbiques, lésions chimiques, kératopathie d'exposition et kératopathie neurotrophique), des pertes épithéliales, ou défects épithéliaux, peuvent persister. Un défect épithélial persistant (DEP) fait généralement référence à une lésion épithéliale ne cicatrisant pas après une semaine. Ces DEP surviennent à la suite d'une exposition à des agents toxiques, des lésions mécaniques ou des infections de la surface oculaire. Ils sont associés à une morbidité clinique importante chez les patients, entraînant un amincissement stromal et conduisant ainsi à un ulcère de cornée. Un ulcère cornéen se définit par une atteinte ou une perte de la couche épithéliale associée à l'amincissement du stroma sous-jacent. Un ulcère cornéen réfractaire se définit par un ulcère cornéen ne cicatrisant pas après une semaine et qui ne cicatrise toujours pas après arrêt de tous les facteurs de risque iatrogènes locaux ou généraux pouvant être impliqués dans le retard de cicatrisation.

L'évolution naturelle des retards de cicatrisation est assez stéréotypée. En l'absence de cicatrisation, l'amincissement stromal ou même la perforation cornéenne surviennent d'autant plus rapidement que le terrain sous-jacent est inflammatoire. Dans les suites de la fermeture de l'ulcère, l'apparition d'une fibrose stromale antérieure est la règle ; elle est d'autant plus intense que le retard de cicatrisation aura été prolongé. La prise en charge d'un ulcère cornéen au stade initial de retard de cicatrisation est essentielle pour limiter sa progression et protéger la structure et l'intégrité cornéennes. La prise en charge conventionnelle d'un ulcère cornéen est médicale, parfois chirurgicale, adaptée à sa sévérité.

L'objectif de cette revue est de décrire les différentes alternatives thérapeutiques pour la prise en charge de l'ulcère cornéen réfractaire et leur niveau de preuve.

Stratégies de traitement traditionnelles

Arrêt des traitements toxiques

Le premier objectif consiste à arrêter tous les traitements toxiques pour la surface oculaire. Les conservateurs tels que le chlorure de benzalkonium et le polyquarternium-1 sont très répandus dans les préparations ophtalmologiques. Dans le cadre d'un DEP, le passage à des traitements sans conservateurs ou l'arrêt complet des traitements peut s'avérer curatif. Les antibiotiques utilisés en prévention primaire des surinfections d'ulcère ou de DEP doivent être interrompus. Les aminosides et les collyres de forte concentration sont les plus grands pourvoyeurs de retard de cicatrisation. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les corticoïdes topiques sont également associés à des retards de cicatrisation ; leur utilisation est déconseillée en cas de DEP.

Larmes artificielles

La lubrification agressive est généralement une thérapie de première intention dans le traitement des patients atteints d'un DEP. Cela implique généralement l'application fréquente de collyres sans conservateur ou de pommade ophtalmique. Diverses préparations de lubrifiants pharmacologiques sont actuellement

© 2023, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

disponibles pour traiter le DEP, notamment l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) et l'hyaluronate de sodium.

ANTI-INFLAMMATOIRES

Dans la cornée, les glucocorticoïdes inhibent la croissance des vaisseaux sanguins et lymphatiques, réduisent l'inflammation et augmentent l'intégrité épithéliale dans des conditions hypoxiques. Les effets des glucocorticoïdes sur la cicatrisation cornéenne restent assez contradictoires. Certaines études mettent en avant les effets entravant la cicatrisation car ils inhibent l'activité fibroblastique, réduisent la migration des cellules épithéliales et augmentent le risque de kératite microbienne secondaire. D'autres études rapportent que l'utilisation de stéroïdes est sûre sans effet significatif sur les temps de cicatrisation des plaies épithéliales. Ils sont donc utilisés avec parcimonie chez les patients atteints de défect épithélial cornéen et souvent employés seulement en présence d'une inflammation importante de la surface oculaire après brûlure chimique ou en cas d'allergie sévère.

Les options thérapeutiques supplémentaires comprennent l'utilisation de molécules possédant une activité anti-inflammatoire telle que la ciclosporine A.

L'activité antiprotéase des corticoïdes peut être remplacée par l'utilisation de tétracyclines (agissant sur l'activité des métalloprotéinases) ou l'azithromycine (agissant sur l'inhibition de leur induction).

TRAITEMENTS NON PHARMACOLOGIQUES

Les lentilles cornéennes ont l'avantage théorique de protéger les cellules épithéliales en progression du clignement et du mouvement des paupières, qui créent des forces de cisaillement sur l'épithélium nouvellement réparé. Elles pourraient également aider à maintenir un film lacrymal stable sur le stroma cornéen dénudé et fournissent une plateforme pour faciliter la migration des cellules épithéliales. Aucune donnée clinique ne rapporte de manière formelle l'efficacité de ces dispositifs médicaux sur la cicatrisation. Le risque infectieux est à évaluer et à surveiller en cas d'utilisation en contexte de DEP.

Stratégies modernes

PRODUITS DÉRIVÉS DU SANG

Les produits dérivés du sang ont plusieurs composants qui peuvent moduler l'inflammation et la cicatrisation. Ils contiennent des facteurs de croissance, des cytokines et des nutriments qui favorisent la croissance des cellules épithéliales, et ont des propriétés bactéricides et bactériostatiques. L'utilisation d'hémodérivés pour les troubles de la surface oculaire a été décrite pour la première fois dans les années 1940 et a gagné en popularité dans les années 1990.

SÉRUM AUTOLOGUE

Le sérum est le composant fluide du sang dépourvu de composants cellulaires et de facteurs de coagulation. Les collyres de sérum autologue (CSA) sont préparés à partir de sang total centrifugé qui a été coagulé et dilué pour atteindre la concentration souhaitée. Le CSA possède des propriétés biochimiques comparables à celles des larmes humaines. Le pH et l'osmolalité des deux sont presque identiques, et les CSA contiennent des concentrations d'EGF et de fibronectine proches de celles du film lacrymal. Les concentrations de vitamine A, de lysozyme, de fibronectine et de TGF-β seraient beaucoup plus élevées dans le sérum que dans les larmes. De nombreuses études randomisées en double aveugle de forte puissance ont montré son efficacité et sa bonne tolérance dans la prise en charge de l'œil sec. Le tableau 21-1 reprend les principales études cliniques et méta-analyses évaluant le traitement par CSA. Mais d'autres études sont encore nécessaires pour déterminer l'intérêt du sérum autologue dans la prise en charge des DEP.

Tableau 21-1 – Principaux résultats d'études cliniques sur les agents de cicatrisation cornéenne.

Traitement évalué	Auteurs de l'étude (année)	Étiologie	*Design* de l'étude	Nombre d'yeux	Résultats principaux
Sérum autologue	Qing Pan et al. (2017)	Syndrome sec (étiologies diverses)	Revue Cochrane des études randomisées contrôlées	5 études, 92 yeux	Incohérences amélioration des symptômes et mesures cliniques objectives après 2 semaines de traitement.
	Wang et al. (2020)	Syndrome sec (étiologies diverses)	Revue systématique et méta-analyse des essais randomisés contrôlés	7 études, 267 yeux	Pourrait être efficace sur l'OSDI, le BUT et le score de coloration du rose Bengale.
	Franchini (2019)	Syndrome sec (étiologies diverses)	Revue systématique et méta-analyses des essais randomisés contrôlés	19 études, 729 yeux	Non significatif sur Schirmer et score de coloration à la fluorescéine. Bénéfice pour BUT et OSDI, qualité de preuve faible
	Celebi (2014)	Syndrome sec (étiologies diverses)	Étude croisée randomisée en double aveugle	40	BUT significativement plus élevé, et une diminution plus importante du score OSDI
	Cho et al. (2013)	DEP (étiologies diverses)	Étude randomisé comparative	32	Différentes dilutions de CSA; le CSA à 100 % a entraîné une cicatrisation épithéliale significativement plus rapide par rapport à 50 % de CSA
	Tsubota et al. (1999)	DEP (étiologies diverses)	Cohorte prospective non comparative	16	CSA 20 % 6 à 10/jour + larmes artificielles topiques. 9 patients ont obtenu une cicatrisation complète, 7 ont répondu en 2 semaines et 3 en 1 mois.

(*Suite*)

Tableau 21-1 – Suite.

Traitement évalué	Auteurs de l'étude (année)	Étiologie	*Design* de l'étude	Nombre d'yeux	Résultats principaux
	Poon et al. (2001)	DEP (étiologies diverses)	Cohorte prospective non comparative	15	CSA 100 % ; 9 patients ont guéri après une durée moyenne de traitement de 29 jours
	Jeng et al. (2009)	DEP (étiologies diverses)	Rétrospective	25	CSA 50 % ; 92 % ont guéri avec un traitement CSA à 50 % en 22,4 jours en moyenne
	Ozbek-Uzman et al. (2021)	DEP (étiologies diverses)	Rétrospective	34	CSA 20 %, efficace dans 73,5 % des yeux et partiellement efficace dans 14,7 % des yeux
PRGF®	Garcia-Conca (2019)	Syndrome sec hyposécrétoire	Étude comparative randomisée prospective monocentrique en aveugle	44	Amélioration de la symptomatologie, de l'AV, de l'hyperhémie, de la coloration, du Schirmer et réduction de l'osmolarité dans le groupe PRGF (versus hyaluronate sodique) après 15 et 30 jours de traitement
	Plandolit (2010)	DEP (étiologies diverses)	Série de cas, rétrospectif	20	Guérison de 85 % des patients en 10,9 semaines en moyenne ; 6 patients ont été précédemment traités sans succès par ASE
	Alio (2007)	DEP (étiologies diverses)	Étude prospective, interventionnelle, non comparative, non randomisée	26	Guérison de 50 % des patients et amélioration chez 42 % ; aucune récidive en 6,3 ± 4,2 mois
	Kim (2012)	DEP (étiologies diverses)	Cohorte prospective non comparative	28	100 % de guérison chez les yeux traités par PRGF® contre 70 % dans le groupe sérum autologue et plus rapide dans le groupe PRGF®
	Sanchez-Avila (2021)	DEP (étiologies diverses)	Rétrospective	79	96,2 % des yeux traités par PRGF + RGTA® après inefficacité d'un traitement par RGTA® seul ont obtenu une fermeture de l'ulcère
Sérum de cordon ombilical (CBS)	Campos (2020)	Syndrome sec (étiologies diverses)	Essai clinique croisé randomisé multicentrique	30	Amélioration de la coloration, de l'OSDI par SSC ; 19 patients ont changé au cours de la période de transition (versus groupe PBS) et ont confirmé une meilleure récupération
	Sharma (2016)	Brûlures chimiques oculaires aiguës	Essai contrôlé randomisé	15	Comparaison traitement médical, GMA et SSC. GMA et SSC ont donné un délai similaire pour obtenir une réépithélialisation, plus court que le traitement médical (22 jours versus 56 jours).
	Vajpayee (2003)	DEP (étiologies diverses)	Essai clinique contrôlé randomisé prospectif	31	Comparaison CBS versus SA. Plus grande diminution de la taille de DEP dans le groupe SSC. Plus de patients réépithélialisés totalement avec SSC
	Yoon (2005)	DEP (étiologies diverses)	Cohorte prospective non comparative	14	SSC efficace sur 43 % des yeux, partiellement efficace sur 43 % et inefficace sur 14,2 % en 2,75 semaines
	Erdem (2014)	DEP (étiologies diverses)	Cohorte prospective non comparative	16	SSC efficace dans 75 % des yeux. Les 25 % inefficaces ont été guéris par GMA et tarsorraphie. Taux de guérison complète de 75 % en 21 jours
rhNGF	Pflugfelder (2020)	KN	Étude randomisée contrôlée en double aveugle	48	Amélioration de la cicatrisation à 8 semaines : 29 % groupe véhicule contre 69 % groupe rhNGF
	Bonini et al. (2018)	KN	Étude randomisée contrôlée en double aveugle de phase 2	156	REPARO : cicatrisation après 4 semaines : 49 % dans le groupe 10 mg/ml, 58 % dans le groupe 20 mg/ml, 13 % dans le groupe véhicule
	Zwingelberg et al.	KN	Série de cas, rétrospectif	11	Cicatrisation dans 100 % des cas en 4 à 12 semaines (moyenne : 49 jours ± 9 jours)

(*Suite*)

Tableau 21-1 – Suite.

Traitement évalué	Auteurs de l'étude (année)	Étiologie	*Design* de l'étude	Nombre d'yeux	Résultats principaux
EGF	Holland (2012)	DEP (étiologies diverses)	Étude prospective non comparative de séries de cas interventionnels	9	Traitement par lentille par EGF; 7 patients sur 9 ont obtenu une réépithélialisation
	Dellaert (1997)	DEP (étiologies diverses)	Étude prospective, randomisée, contrôlée contre placebo, en double aveugle	36	Inefficacité de l'hEGF
IGF	Chikamoto (2009)	Post-chirurgie de la cataracte chez DT2	Étude clinique en double insu, prospective, randomisée, contrôlée contre placebo	29	Coloration cornéenne amélioré dans le groupe substance-P/IGF versus groupe témoin
	Yamada (2008)	KN	Étude prospective ouverte	26	73 % de ré-épithélialisation complète en 4 semaines
Insuline	Soares (2021)	DEP (étiologies diverses)	Rétrospective	21	Insuline topique : 90 % de réépithelialisation complète du DEP dans les 7 à 45 jours; acuité visuelle améliorée
	Diaz Valle (2021)	DEP (étiologies diverses)	Rétrospective, série cas-témoin	61	Insuline : 84 % d'épithélialisation complète versus 48 % sous sérum autologue; besoin de GMA inférieur dans le groupe insuline
	Diaz Valle (2020)	DEP (étiologies diverses)	Étude prospective ouverte	21	81 % de DEP réfractaires traités par insuline se sont réépithélialisés; les 19 % restants présentaient une diminution de taille du DEP
	Wang (2017)	DEP (étiologies diverses)	Rétrospective, série de cas	6	DEP réfractaires traité par insuline, réépithélialisation complète en 7 à 25 jours
	Fai (2017)	Défaut épithélial postopératoire	Étude contrôlée randomisée, double aveugle	32	Insuline topique à 0,5, 1 et 2 unité(s) par goutte; comparaison versus placebo; l'insuline 0,5 donne 100 % de guérison dans les 72 heures contre 63 % pour le placebo
RGTA®	Gabison (2020)	KN	Étude épidémiologique rétrospective	354	Comparaison GMA, RGTA® et SA. KN stade 1 : SA supérieur au RGTA®; KN stades 2 et 3 : GMA et RGTA® pas de différence significative
	Cochener (2019)	KN	Étude observationnelle prospective non contrôlée	20	65 % ont présentés une cicatrisation totale en 1 à 3 mois; 20 % de rechute après l'arrêt du traitement; 30 % de stagnation; 5 % d'aggravation
	Julienne (2018)	Post-KT	Étude observationnelle prospective, ouverte, non contrôlée, monocentrique	33	Cicatrisation en 2,7 jours en moyenne; J1,15 %, J2, 33 %, J3, 88 %, J4, 94 %, J6, 100 %
	Sevik (2018)	DEP (étiologies diverses)	Étude clinique non contrôlée, prospective, monocentrique	23	86,9 % de guérison complète après une moyenne de 7,2 jours
	Salazar-Quinones (2020)	DEP (étiologies diverses)	Série de cas rétrospective	11	Guérison chez 82 % des yeux. Un seul cycle de Cacicol® nécessaire dans 67 % des yeux
	Chebbi (2008)	DEP (étiologies diverses)	Cohorte prospective non comparative	11	Amélioration significative de la douleur, amélioration de la coloration; rechute à l'arrêt du traitement; 80 % de guérison des DEP
	Aifa (2012)	KN	Étude clinique non contrôlée, prospective, monocentrique	11	72 % de guérison complète après une période moyenne de 8,7 semaines; diminution de surface de l'ulcère à 1 semaine et à 1 mois

(*Suite*)

Tableau 21-1 – Suite.

Traitement évalué	Auteurs de l'étude (année)	Étiologie	*Design* de l'étude	Nombre d'yeux	Résultats principaux
	Chappelet (2017)	DEP (étiologies diverses)	Série de cas prospective	14	Cicatrisation complète chez 78,6 % des patients en 1 mois, et 100 % en 3 mois; amélioration de l'acuité visuelle, de la douleur
	Guerra (2017)	KN	Étude clinique prospective non contrôlée	25	Cicatrisation complète chez 100 % des patients en 4,13 semaines en moyenne; diminution de la surface de l'ulcère dès J7
Thymosine bêta 4 (TB4)	Dunn (2010)	KN	Série de cas	4	Réduction de la taille de DEP chez 100 % des patients. Corrélation de l'amélioration du confort oculaire et de l'hyperhémie à la cicatrisation
	Dunn (2010)	KN	Série de cas	9	67 % de guérison totale. Un cas d'amincissement stromal. 3 patients avec des défects épithéliaux ponctués n'ont pas eu de changement démontrable
	Sosne (2015)	Œil sec	Étude multicentrique, randomisée, en double insu, contrôlée par placebo	12	Réduction de 35 % de l'inconfort oculaire et de 59 % de la coloration cornéenne versus placebo; amélioration du BUT et de la quantité lacrymale
	Sosne (2015)	Œil sec	Étude de phase II monocentrique, prospective, en double insu, contrôlée par placebo	72	Réduction de 27 % de l'inconfort oculaire et de la coloration cornéenne versus placebo

BUT : *break-up time*; CSA : collyre de sérum autologue; DEP : défaut épithélial persistant; OSDI : *Ocular Surface Disease Index*; SSC : sérum de sang de cordon.

SÉRUM ALLOGÉNIQUE

Des préparations allogéniques ont été évaluées. Cette option est intéressante car elle suppose une préparation de sérum à partir de sang de donneurs masculins de groupe AB (pour éviter la présence d'anticorps anti-A ou B). Les premiers essais semblent montrer une efficacité meilleure dans les kératoconjonctivites sèches (KCS) que dans les troubles de cicatrisation type DEP [1]. Depuis, dans une cohorte rétrospective anglaise comptant 208 patients ayant reçu des préparations allogéniques, il a été observé une amélioration de la qualité de vie (score OSDI, ou *Ocular Surface Disease Index*) similaire à un groupe de 71 patients ayant reçu du sérum autologue [2]. La même option a d'ailleurs été proposée dans certains cas de réaction (y compris de rejet) du greffon contre l'hôte [3].

SANG AUTOLOGUE PAR «PIQÛRE AU DOIGT»

Si le sérum autologue a été utilisé efficacement pour traiter les ulcères cornéens réfractaires, les difficultés de production le rendent souvent irréalisable pour les cas aigus. C'est la raison pour laquelle le sang autologue par piqûre au doigt a été rapporté dans plusieurs série de cas comme alternative thérapeutique dans les cas de DEP ou de syndrome sec sévère, notamment une série de 7 cas d'ulcère résistant aux traitements usuels publiée en 2020. Chaque patient a reçu 4 fois par jour une goutte de son sang dans le fornix conjonctival inférieur pendant 28 jours; 6 ulcères ont totalement cicatrisé, 1 ulcère a diminué de moitié [4].

PRÉPARATIONS DÉRIVÉES DU PLASMA ET DES PLAQUETTES

Le PRGF® (*plasma rich in growth factors*, ou plasma riche en facteurs de croissance) est un plasma autologue enrichi en plaquettes activées avec du chlorure de calcium. De telles préparations plasmatiques dérivées des plaquettes contiennent des concentrations élevées de facteurs de croissance et il a été démontré qu'elles favorisent la prolifération des cellules épithéliales cornéennes plus efficacement que le sérum dans des études in vitro.

Le tableau 21-1 reprend les principales études cliniques et séries de cas évaluant le traitement par PRGF®. Une étude de phase 4, randomisée, contrôlée, multicentrique, en simple aveugle pour l'évaluateur, évaluant l'efficacité et la sécurité des collyres PRGF® chez des patients atteints de kératites neurotrophiques de stade 2 ou 3 a permis de conclure qu'un collyre de PRGF pourrait être une option thérapeutique sûre et efficace pour les patients aux stades 2-3 de kératites neurotrophiques, montrant des fréquences élevées de résolution des défauts cornéens/ulcères en peu de temps, ou en réduisant les signes et les symptômes de la kératite neurotrophique, et donc en empêchant sa progression vers des stades plus sévères de complications oculaires [5].

SÉRUM DE CORDON OMBILICAL

Le sérum de sang de cordon ombilical (SSC) est obtenu à partir de la veine ombilicale au moment de l'accouchement et contient de nombreux facteurs de croissance qui sont également présents dans les larmes et le sérum. La thérapie SSC est une option intéressante car elle contient de l'EGF, du FGF, de la fibronectine, du NGF, de la substance P et des antiprotéases comme l'α_2-macroglobuline à des concentrations supérieures à celle du sérum.

Le tableau 21-1 reprend les principales études cliniques évaluant le traitement par SSC.

La thérapie SSC présente de nombreux avantages par rapport aux autres produits sanguins. Le sérum de sang de cordon

ombilical est facilement accessible, disponible en grande quantité et a le potentiel d'être préparé à l'avance. Les inconvénients incluent le risque de transmission de maladies transmissibles par le sang. Il existe également des problèmes juridiques et éthiques potentiels concernant l'utilisation du SSC ainsi qu'une incertitude concernant la dilution optimale du sérum pour obtenir un effet thérapeutique maximal.

FACTEURS DE CROISSANCE

Plusieurs facteurs de croissance – notamment le facteur de croissance épidermique (EGF), le facteur de croissance des kératinocytes 1 (KGF-1), le facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF), le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF), le facteur de croissance nerveuse (NGF), le facteur de croissance transformant (TGF-β) et le facteur de croissance des hépatocytes (HGF) – sont activement impliqués dans la cicatrisation des plaies cornéennes. Ces molécules sont de puissants mitogènes des cellules épithéliales cornéennes et peuvent augmenter la prolifération épithéliale cornéenne après administration locale dans l'œil sous forme de gouttes ou de lentilles de contact imprégnées de médicament. Elles ont donc été utilisées pour moduler la réponse de cicatrisation des plaies cornéennes.

FACTEUR CROISSANCE NERVEUX RECOMBINANT (RH)NGF (*RECOMBINANT HUMAN NERVE GROWTH FACTOR*, CÉNÉGERMINE)

Le facteur de croissance nerveuse (NGF) est un membre de la famille des neurotrophines.

Le NGF topique a été utilisé pour traiter les DEP secondaires à une kératite neurotrophique d'origine congénitale ou acquise. Le NGF humain recombinant a récemment été commercialisé (Dompé Farmaceutici) et des essais cliniques de phase II et de phase III ont démontré à la fois l'innocuité et les avantages de ce traitement pour les patients souffrant de DEP neurotrophique. En 2015, la Commission européenne a accordé le statut de médicament orphelin au facteur humain recombinant de croissance nerveuse pour le traitement de la kératite neurotrophique.

La cénégermine est un (rh)NGF produit par *Escherichia coli* qui est ensuite clivé en NGF mature. L'Agence européenne du médicament (EMA) a autorisé la mise sur le marché de la cénégermine 20 µg/ml pour le traitement des ulcères cornéens de l'adulte modérés à sévères. Elle recommande une instillation toutes les 2 heures pendant 8 semaines.

Le tableau 21-1 reprend les principales études cliniques évaluant le traitement par cénégermine.

Une étude comparative contrôlée randomisée de 138 patients atteints d'ulcère neurotrophique avec évaluation en triple aveugle a été débutée en octobre 2020 afin de tester l'efficacité de trois concentrations de REC0/059, un mimétique du NGF non peptidique de faible poids moléculaire (ClinicalTrials.gov Identifier : NCT04276558).

Le NGF pourrait restaurer l'intégrité cornéenne par le biais de plusieurs mécanismes, notamment l'innervation et la sensibilité cornéennes. La cénégermine semble être une thérapie prometteuse pour la kératopathie neurotrophique réfractaire, agissant comme un agent neurotrophique pour la cicatrisation cornéenne. Il faut souligner deux points : la conservation congelée de l'agent avant de commencer le traitement et l'instillation 6 fois par jour avec des flacons de collyre d'une semaine qui peuvent paraître complexes pour le patient. Il a été commercialisé dans l'UE sous le nom d'Oxervate® depuis 2017. Il a été disponible en France avec l'octroi d'un statut de médicament à accès compassionnel, ce qui n'est plus le cas actuellement pour de nouveaux traitements.

EPIDERMAL GROWTH FACTOR (EGF)

Les résultats des principales études sur l'effet potentiel de l'EGF sur la cicatrisation cornéenne ne sont pas concordants.

Le tableau 21-1 reprend les principales études cliniques évaluant le traitement par EGF.

INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR (IGF)

Le facteur de croissance ressemblant à l'insuline I est un peptide sécrété par le foie avec de multiples fonctions rapportées et qui a une similitude structurelle avec la pro-insuline. Le facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF)-I et le récepteur IGF-I (IGFR) sont exprimés dans l'épithélium cornéen et conjonctival, et joueraient un rôle dans la promotion de la migration des cellules épithéliales cornéennes et de la différenciation des cellules souches cornéennes limbiques.

Il a été démontré que l'IGF topique améliore les défauts épithéliaux cornéens chez les patients atteints de DEP neurotrophique, seul ou en association avec la substance P. La substance P est un peptide de 11 acides aminés connu pour jouer un rôle clé dans une grande variété de processus physiologiques. C'est le principal neurotransmetteur des nerfs sensitifs de la cornée. Il agirait en synergie avec l'IGF-I pour stimuler la migration des cellules épithéliales cornéennes. Il a été démontré que la concentration de la substance P est réduite dans le liquide lacrymal des patients atteints de DEP.

INSULINE

L'insuline topique pour le traitement de l'ulcère cornéen a été suggérée pour la première fois par Aynsley en 1945, qui a rapporté la guérison rapide des ulcères cornéens d'étiologies variables après administration topique ou systémique d'insuline.

Une étude observationnelle de 20 patients ayant reçu de l'insuline topique pour la prise en charge d'ulcère neurotrophique de stade 2 et 3 s'est terminée en novembre 2020. Les résultats suggèrent qu'un collyre d'insuline peut être une thérapeutique efficace dans les kératopathies neurotrophiques réfractaires (stades 2 et 3) en raison de son faible coût et de sa grande accessibilité [6].

À cette date, il n'existe pas d'étude clinique randomisée en cours afin l'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'insuline topique pour la cicatrisation cornéenne. En revanche, il existe un essai de phase 1 en cours sur 60 patients dans l'indication de l'œil sec (ClinicalTrials.gov Identifier : NCT05321251).

HUMAN GROWTH HORMONE (HGH)

L'HGH est une hormone hypophysaire nécessaire à la croissance et au développement normaux des tissus humains, connue depuis longtemps pour activer la division cellulaire. Il a récemment été démontré que cette protéine anabolique influence l'épaisseur de la cornée et la biomécanique. L'HGH présente un système complexe d'interactions avec divers autres facteurs de croissance tels que l'IGF-I, l'EGF, le bFGF et le NGF, qui sont tous impliqués chez les patients atteints de DEP et pourraient donc avoir un rôle potentiel pour moduler la cicatrisation épithéliale. L'application topique d'HGH favorise la cicatrisation des plaies épithéliales cornéennes à la fois in vitro et in vivo, très probablement en augmentant la migration des cellules épithéliales.

■ FIBRONECTINE

La fibronectine est une glycoprotéine majeure présente dans la matrice extracellulaire où il a été rapporté qu'elle joue un rôle dans l'adhésion et la migration de plusieurs types cellulaires. Dans les modèles animaux, la fibronectine améliore la cicatrisation des plaies épithéliales cornéennes pendant 24 à 72 heures. Les résultats cliniques sont cependant mitigés.

Alors que les traitements à base de fibronectine ont un potentiel pour moduler la cicatrisation des plaies, ils souffrent de plusieurs inconvénients tels qu'un procédé de fabrication et de stockage difficile. Ces produits comportent également un risque inhérent d'infections transmissibles par le sang et possèdent une durée de vie biologique limitée.

La séquence d'acides aminés Pro-His-Ser-Arg-Asn (PHSRN) constitue un site de liaison secondaire de la fibronectine et mime ses effets. Elle représente une nouvelle voie de recherche.

■ PRODUITS ISSUS DE MEMBRANE AMNIOTIQUE

La membrane amniotique (MA), la couche la plus interne du placenta, est une membrane fœtale avasculaire qui est prélevée de manière stérile sur le tissu placentaire après une césarienne élective. La MA récoltée est ensuite cryoconservée à –80 °C pour conserver ses composants de matrice extracellulaire, ou conservée après séchage sous vide à basse température pour conserver les composants cellulaires dévitalisés. La greffe de MA est une méthode bien établie pour favoriser la cicatrisation des plaies épithéliales cornéennes. La MA fournit un substrat pour la migration cellulaire, et libère des facteurs de croissance et des cytokines qui conduisent à l'adhésion des cellules épithéliales basales, à la migration des cellules épithéliales et à la régulation négative de l'apoptose cellulaire. La MA réduit également l'angiogenèse, l'inflammation, la fibrose et s'est avérée avoir des propriétés antimicrobiennes.

DISPOSITIFS MÉDICAUX CONTENANT DE LA MEMBRANE AMNIOTIQUE

Un certain nombre de dispositifs médicaux préparés à partir de MA ont récemment été commercialisés et sont utilisés comme alternative à la transplantation chirurgicale : ProKera®, AmnioClip®, Omnigen®. L'utilisation de tels dispositifs présente un certain nombre d'avantages car ils permettent une administration précoce de facteurs biologiques bénéfiques à la surface oculaire. De plus, ils éliminent le besoin de manipulation chirurgicale des tissus oculaires enflammés et peuvent être utilisés pour traiter les patients en soins intensifs.

COLLYRE À BASE DE MEMBRANE AMNIOTIQUE (*AMNIOTIC MEMBRANE EXTRACT EYE DROPS* [AMEED])

Des extraits de MA sont produits à partir du placenta. La membrane est coupée en petits morceaux, broyée à l'aide d'un homogénéisateur, puis liquéfiée par sonication. La suspension de MA liquéfiée est ensuite lyophilisée pour le stockage. L'extrait de MA résultant a des concentrations élevées d'HGF et d'EGF, et des quantités relativement faibles de KGF et de bFGF.

Une étude in vivo rapporte que le collyre à base de MA est supérieur au traitement par sérum autologue ou larmes artificielles [7]. Les propriétés antibactériennes rapportées de la MA rendent également les suspensions de MA intéressantes pour traiter les DEP. Une récente étude retrouve une amélioration globale des symptômes chez 25 patients atteint de DEP de causes variées et traités par AMEED [8].

Les extraits de MA ont divers avantages potentiels par rapport à la transplantation de MA traditionnelle, notamment la facilité d'utilisation répétée, des coûts inférieurs et une sécurité microbiologique améliorée, mais des études contrôlées randomisées sont justifiées pour prouver leur efficacité.

■ THÉRAPIE MATRICIELLE (RGTA®)

Un agent de thérapie matricielle, RGTA® (*ReGeneraTing Agent*) a récemment été utilisé pour moduler la cicatrisation des plaies épithéliales. Cet agent de thérapie matricielle se compose d'un polymère de glucose biodégradable de haut poids moléculaire conçu pour remplacer les molécules d'héparine-sulfate détruites. L'héparine sulfate est un glycosaminoglycane qui ancre et préserve diverses cytokines et facteurs de croissance, et maintient l'architecture de la matrice extracellulaire en connectant diverses protéines structurelles telles que le collagène et l'élastine. Le remplacement de l'héparine-sulfate rétablit des conditions micro-environnementales cornéennes optimales dans lesquelles les cellules peuvent migrer et se multiplier. Les RGTA® se lient également aux facteurs de croissance locaux tels que les cytokines, chimiokines et interleukines, les protégeant ainsi de la protéolyse.

Une formulation de RGTA®, l'alpha 1-6 polycarboxyméthyl glucose sulfate, a été commercialisée dans un collyre qui a le statut de dispositif médical (Cacicol®, laboratoires Théa), mais a fait l'objet d'une suspension en 2019. Cet agent s'est révélé prometteur pour le traitement des DEP et des ulcères cornéens secondaires aux dystrophies et à la kératopathie neurotrophique.

Le RGTA® présente de nombreux avantages car il s'agit d'un produit non biologique avec une fréquence d'instillation d'une goutte tous les 2 à 3 jours. Les résultats des études ne sont pas tous concordants ; en effet, une étude randomisée contrôlée en quadruple aveugle de phase 3 (terminée en 2019) ainsi qu'une autre étude en double insu évaluant l'efficacité du RGTA® versus placebo achevée en 2016 (NCT01242839) n'ont pas permis de démontrer l'efficacité de cette molécule.

■ THYMOSINE BÊTA 4 (TB4)

La thymosine bêta 4 (Tβ4), peptide de 43 acides aminés, est une protéine constitutive majeure des plaquettes, des macrophages et des cellules polynucléaires, où elle agit comme une molécule de liaison à l'actine G et un régulateur de la polymérisation de l'actine dans les traumatismes. Elle possède de puissantes propriétés cicatrisantes et anti-inflammatoires [9, 10].

Un système de lentilles de contact en hydrogel thérapeutique pour l'administration directe de Tβ4 à la surface oculaire après une blessure est en cours de développement.

Plusieurs études cliniques de phase 3, multicentriques, randomisées, à double insu, contrôlées par placebo pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de la solution ophtalmique RGN-259 dans la prise en charge de l'œil sec sont en cours (ClinicalTrials.gov Identifier : NCT02597803, NCT02974907, NCT03937882), et une dans l'indication de l'ulcère neurotrophique (ClinicalTrials.gov Identifier : NCT02600429).

■ MODULATION DES *GAP JUNCTIONS* (NEXAGON® CODA001)

Les jonctions communicantes sont des canaux qui se forment entre presque toutes les cellules du corps humain et permettent aux cellules adjacentes de communiquer directement entre elles. Les canaux de jonction permettent aux petites molécules

jusqu'à environ 1000 Da et aux ions de se déplacer entre cellules adjacentes. En présence de stimuli pathologiques tels qu'une lésion aiguë ou une maladie chronique, les hémicanaux s'ouvrent pour libérer des molécules telles que le glutamate ou l'adénosine triphosphate (ATP) dans le milieu extracellulaire, déclenchant la propagation des ondes calciques et faisant perdre aux cellules leur capacité d'osmoréguler, entraînant la mort ou la rupture cellulaires, en particulier dans les cellules endothéliales vasculaires. L'ATP libérée déclenche la voie innée de l'inflammasome, conduisant à une libération supplémentaire de cytokines inflammatoires, telles que l'Il-1β et le TNFα, mais également à une plus grande libération d'ATP par les hémicanaux de connexine, créant une rétroaction autocrine et perpétuant le cycle d'inflammation.

Le Nexagon® (CODA001) est un oligonucléotide antisens appliqué dans un gel thermoréversible qui bloque temporairement l'expression de la connexine 43 (qui est augmentée dans les DEP), réduisant ainsi le nombre d'hémicanaux dans le tissu concerné et dans les cellules endothéliales vasculaires. Il a été initialement développé par CoDa Therapeutics, Inc. (États-Unis) et fait actuellement l'objet d'un essai clinique pivot de phase III pour les DEP par OcuNexus Therapeutics Inc. (États-Unis). En réduisant l'inflammation, le traitement Nexagon® entraînerait également une diminution de la fibrose.

RÉBAMIPIDE

Le rébamipide (OPC-12759®; Otsuka Pharmaceutical Co, Ltd., Tokyo, Japon) est un dérivé de la quinolinone principalement utilisé comme agent luttant contre l'ulcère gastrique. Le rébamipide a un effet protecteur des muqueuses et a été utilisé pour protéger l'épithélium kératoconjonctival. Cet agent agit comme un mucosécrétant; il augmente le nombre de cellules caliciformes, restaure la fonction barrière de l'épithélium cornéen et possède des propriétés anti-inflammatoires.

Le collyre de rébamipide (suspension ophtalmique Mucosta® UD2 %; Otsuka Pharmaceutical, Tokyo, Japon) est utilisé au Japon depuis 2012 pour le traitement de la sécheresse oculaire.

Après des rapports initiaux sur l'application topique d'un traitement par rébamipide à 2 % conduisant à la résolution du syndrome d'érosion cornéenne récidivante, les chercheurs ont utilisé avec succès cet agent pour traiter un patient présentant un DEP post-infectieux. Une étude randomisée contrôlée portant sur 60 yeux a comparé l'effet du rébamipide sur la sécheresse oculaire postchirurgie réfractive à celui de larmes artificielles instillées 4 fois par jour. Dans le groupe rébamipide, le test de Schirmer, le *break-up time* et le score de fluorescéine étaient améliorés significativement [11].

TRAITEMENT TOPIQUE PAR CELLULES SOUCHES

Les cellules souches sont des cellules possédant trois propriétés fondamentales : elles sont capables de s'autorenouveler, elles ont la capacité de se différencier pour devenir des cellules différenciées spécialisées, et elles ont le potentiel de renouveler le tissu qu'elles peuplent.

Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) sont un sous-groupe hétérogène de cellules capables de se différencier en cellules des lignées mésodermique, ectodermique ou endodermique. Ces cellules souches ont diverses propriétés physiologiques et peuvent migrer en direction des tissus lésés, où elles régulent à la baisse la production de cytokines pro-inflammatoires, favorisent la survie cellulaire, produisent une variété de facteurs de croissance trophiques pour stimuler la différenciation cellulaire et interagir avec les cellules immunitaires pour induire la tolérance.

Des études expérimentales sur l'animal ont évalué le traitement topique par CSM des DEP. Des CSM dérivées du tissu adipeux, obtenues par liposuccion de la zone lombaire ont été utilisées, en clinique, pour traiter un cas de DEP post-traumatique. L'application topique de CSM a permis la fermeture complète du DEP en un mois sans séquelles [12].

Une étude interventionnelle évaluant l'efficacité de collyre contenant des produits dérivés de cellules souches épithéliales de cadavres sur 17 patients atteints de syndrome sec sévère résistant aux traitements usuels est en cours et se terminera en 2023 (ClinicalTrial.gov identifier : NCT03302273). Les cellules souches mésenchymateuses sont évaluées dans un essai clinique randomisé en double insu, qui a évalué, dans le syndrome de Gougerot-Sjögren, l'effet favorable sur la sécheresse oculaire, par rapport à un placebo, de l'injection de cellules souches mésenchymateuses allogéniques dérivées du tissu adipeux dans la glande lacrymale (ClinicalTrials.gov identifier : NCT03878628). L'objectif de cet essai est d'évaluer l'innocuité et l'efficacité des cellules souches mésenchymateuses allogéniques dérivées du tissu adipeux injectées dans la glande lacrymale dans un petit groupe de 7 patients atteints de sécheresse oculaire par déficit de production de l'humeur aqueuse.

Conclusion

Dans cette revue, nous avons discuté des traitements actuels et émergents pour la cicatrisation des plaies de la surface oculaire. Malgré les progrès réalisés dans ce domaine, il reste un réel besoin d'agents thérapeutiques nouveaux. La cicatrisation des plaies de la surface oculaire est un processus complexe impliquant l'interaction de cellules, de récepteurs, de systèmes enzymatiques, de cytokines et des composants de la matrice extracellulaire. Les progrès récents dans la compréhension des processus impliqués dans la réponse de cicatrisation des plaies et les molécules qui régulent ce processus ont facilité la découverte de nouvelles cibles et de nouveaux traitements. Bien que bon nombre de ces nouvelles stratégies soient encore largement expérimentales, elles permettent d'espérer que des modulateurs pharmacologiques sûrs et efficaces de la réponse de cicatrisation des plaies cornéennes soient développés.

BIBLIOGRAPHIE

Les références peuvent être consultées en ligne à l'adresse suivante : http://www.em-consulte.com/e-complement/477020.

Bibliographie

[1] Harritschoj LH, Nielsen C, Ullum H, et al. Ready-made allogeneic ABO-specific serum eye drops : production from regular male blood donors, clinical routine, safety and efficacy. Acta Ophthalmol 2014;92(8):783–6.
[2] Lomas RJ, Chandrasekar A, Mcdonald-Wallis C, et al. Patient-reported outcome measures for a large cohort of serum eye drops recipients in the UK. Eye Lond Engl 2021;35(12):3425–32.
[3] Na KS, Kim MS. Allogeneic serum eye drops for the treatment of dry eye patients with chronic graft-versus-host disease. J Ocul Pharmacol Ther 2012;28(5):479–83.
[4] Balal S, Nitiahpapand R, Hassan A, et al. Finger-Prick autologous blood in the treatment of persistent corneal epithelial defects. Cornea 2020;39(5):594–7.
[5] Sanchez-Avila RM, Merayo-Lloves J, Riestra AC, et al. Treatment of patients with neurotrophic keratitis stages 2 and 3 with plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) eye-drops. Int Ophthalmol 2018;38(3):1193–204.
[6] Soares RJDSM, Arêde C, Sousa Neves F, da Silva Fernandes J, Cunha Ferreira C, Sequeira J. Topical Insulin-Utility and Results in Refractory Neurotrophic Keratopathy in Stages 2 and 3. Cornea 2022;41(8):990–4.
[7] Shahriari HA, Tokhmehchi F, Reza M, Hashemi NF. Comparison of the effect of amniotic membrane suspension and autologous serum on alkaline corneal epithelial wound healing in the rabbit model. Cornea 2008;27(10):1148–50.
[8] Pérez ML, Barreales S, Sabater-Cruz N, et al. Amniotic membrane extract eye drops : a new approach to severe ocular surface pathologies. Cell Tissue Bank 2021;23(3):473–81.
[9] Malinda KM, Sidhu GS, Mani H, et al. Thymosin beta 4 accelerates wound healing. J Invest Dermatol 1999;113(3):364–8.
[10] Dunn SP, Heidemann DG, Chow CYC, et al. Treatment of chronic nonhealing neurotrophic corneal epithelial defects with thymosin beta 4. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960 2010;128(5):636–8.
[11] Igarashi A, Kamiya K, Kobashi H, Shimizu K. Effect of rebamipide ophthalmic suspension on intraocular light scattering for dry eye after corneal refractive surgery. Cornea 2015;34(8):895–900.
[12] Agorogiannis GI, Alexaki VI, Castana O, Kymionis GD. Topical application of autologous adipose-derived mesenchymal stem cells (MSCs) for persistent sterile corneal epithelial defect. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2012;250(3):455–7.

CHAPITRE 22

Agents modificateurs du diamètre pupillaire

22.1. MYDRIASE ET MYOPIE

N. LEVEZIEL

Introduction

Les agents modificateurs du diamètre de la pupille sont largement utilisés en ophtalmologie soit dans le contexte d'un examen clinique (examen du fond d'œil par exemple ou mesure objective de la réfraction), soit dans le cadre d'un traitement ponctuel pour la réalisation d'une chirurgie oculaire, d'une photocoagulation laser rétinienne, d'une iridotomie ou d'une capsulotomie ou à visée antalgique (paralysie du muscle ciliaire). Ils peuvent également être utilisés de façon prolongée à visée thérapeutique afin de limiter la progression de la myopie.

Ces différents agents modificateurs du diamètre pupillaire, selon leurs propriétés, ont des effets sympathomimétiques, sympatholytiques, parasympathomimétiques ou parasympatholytiques. Ils sont utilisés à des concentrations variables, peuvent avoir des effets secondaires locaux et/ou systémiques, parfois potentiellement graves, qu'il ne faut pas méconnaître avant de les prescrire.

La pharmacocinétique clinique des collyres anticholinergiques peut être résumée comme indiqué dans le tableau 22-1.

Collyres utilisés pour l'examen du fond d'œil ou réaliser un acte thérapeutique nécessitant une dilatation pupillaire

Plusieurs cas de figure peuvent se présenter selon l'âge du patient, s'il s'agit d'un adulte, d'un enfant ou d'un nouveau-né.

TROPICAMIDE

Le tropicamide (fig. 22-1) est un amide de l'acide tropique (acide alcool aromatique constitutif de l'atropine). C'est un puissant anticholinergique s'opposant aux effets muscariniques de l'acétylcholine.

Il détient un carbone asymétrique (astérisque sur la fig. 22-1) et se compose donc de deux énantiomères. Pratiquement c'est

Tableau 22-1 – Pharmacocinétique clinique des collyres anticholinergiques.

Principe actif		Mydriase		Paralysie de l'accommodation	
		Maximale (min)	Disparition complète	Maximale (min)	Disparition complète
Tropicamide	0,5 %	14–40	5–8 heures	20–40	5–8 heures
Atropine	1 %	30–40	7–10 jours	60–180	7–12 jours
Cyclopentolate	0,5 %	30–60	24 heures	30–60	24 heures
Phényléphrine	5 %	15–60	5–7 heures		4–6 heures

© 2023, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

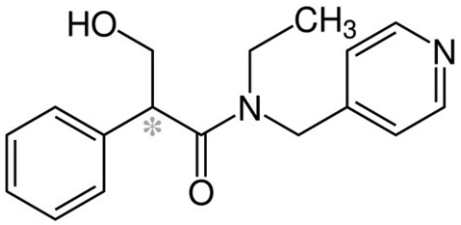


Fig. 22-1 ***Structure du tropicamide.***

le racémique, c'est-à-dire le mélange 1 pour 1 des formes (R) et (S), qui est utilisé en pharmacie.

Les indications du tropicamide sont la mydriase à visée diagnostique et la mydriase thérapeutique.

Chez un adulte, le tropicamide est généralement utilisé à raison de 1 à 2 gouttes instillées 15 minutes avant l'examen du fond d'œil. L'effet cycloplégique du tropicamide s'observe généralement 30 minutes après 4 à 6 instillations, l'accommodation redevenant normale dans les 4 à 5 heures. Le recul dont on dispose concernant son utilisation est considérable, puisque l'autorisation de mise sur le marché (AMM) date du 17 mai 1960. Ce collyre contient comme excipients de l'acide chlorhydrique, de l'eau stérile et du chlorure de benzalkonium.

Chez l'enfant, on peut également utiliser Mydriaticum® afin d'obtenir une mydriase pour un examen ou une chirurgie raison de 1 à 2 gouttes instillées 15 minutes avant l'examen du fond d'œil (à renouveler éventuellement toutes les 5 minutes, en ne dépassant pas 6 gouttes).

L'AMM de Mydriaticum® contre-indique ce médicament chez l'enfant de moins de 24 mois.

La molécule, par son action anticholinergique, a un effet parasympatholytique qui agit en inhibant la contraction du muscle sphincter de l'iris. La mydriase obtenue par ce moyen se maintient pendant environ 1 heure et demie, puis diminue ensuite progressivement, la pupille reprenant son diamètre initial après 5 à 8 heures.

Les différentes spécialités contenant du tropicamide sont les suivantes :

- Mydriaticum® collyre 2 mg/0,4 ml (0,5 %) ;
- Mydriaticum® 2 mg/0,4 ml, collyre en récipient unidose ;
- Mydrane® association de tropicamide 0,2 mg/ml, phényléphrine 3,1 mg/ml, lidocaïne 10 mg/ml utilisé par voie intracamérulaire. On injecte 0,2 ml de la spécialité soit : tropicamide 0,04 mg/0,2 ml, chlorhydrate de lidocaïne 2 mg/0,2 ml et chlorhydrate de phényléphrine 0,62 mg/0,2 ml ;
- Mydriasert® placé dans le cul-de-sac conjonctival inférieur 45 à 90 minutes avant la chirurgie de la cataracte. Mydriasert® contient 0,28 mg de tropicamide et 5,4 mg de chlorhydrate de phényléphrine.

La principale contre-indication à l'emploi du tropicamide est l'existence d'une chambre antérieure étroite avec un risque de glaucome aigu par fermeture de l'angle.

Les symptômes d'un surdosage du tropicamide par voie ophtalmique incluent des maux de tête, une tachycardie, une xérostomie, une sécheresse cutanée, une somnolence inhabituelle et des bouffées vasomotrices.

L'utilisation en cas de grossesse doit être prudente, même si aucun effet indésirable malformatif n'a été décrit dans ce contexte.

Le passage systémique dans la circulation générale du tropicamide peut entraîner des effets systémiques, notamment chez l'enfant et le sujet âgé. Ces effets peuvent être :

- neurologiques : hyperexcitabilité, agitation, somnolence brutale, confusion et, plus rarement, à plus forte dose, convulsions et hallucinations ;
- digestifs à type de constipation chez le sujet âgé, et d'entérocolite nécrosante, de distension abdominale, d'iléus ou d'occlusion chez le nouveau-né prématuré.

L'utilisation doit aussi être prudente en cas d'adénome de la prostate.

Une « Lettre aux professionnels de santé » a été adressée en décembre 2018, information conjointe de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et des laboratoires Théa sur le Mydriaticum® 0,5 %, flacon de 10 ml (tropicamide) : « restriction des conditions de prescription et de délivrance au 1er janvier 2019 – Information destinée aux médecins ophtalmologistes, généralistes, pharmaciens de ville et hospitaliers ». Cette lettre mentionne un usage détourné du tropicamide chez les consommateurs d'opioïdes en raison des propriétés atropiniques de la molécule (sensation d'euphorie, de bien-être et d'hallucinations visuelles). Ces cas d'utilisation de tropicamide par voie intraveineuse ont été rapportés dès 2013 en Russie et en Italie, puis en France à partir de 2014. Cet usage détourné a conduit à une restriction des conditions de prescriptions et de délivrance au 1er janvier 2019. Il est spécifié : « Une enquête d'addictovigilance, ouverte par l'ANSM, a confirmé le potentiel d'abus des collyres à base de tropicamide et plus particulièrement l'usage détourné de Mydriaticum® en flacon de 10 ml à des fins récréatives. Il est rappelé que l'administration répétée de tropicamide et la consommation de doses rapidement progressives favorisent l'apparition de manifestations cliniques atropiniques graves (rétention urinaire, iléus paralytique, etc.), avec atteintes neurologiques (troubles du comportement, pseudodémences, comas) ».

ATROPINE

Structurellement, l'atropine (fig. 22-2) est un amide de l'acide tropique (acide alcool aromatique constitutif de l'atropine) avec une amine secondaire à noyau pyridine. Il s'agit d'un puissant agent anticholinergique s'opposant aux effets muscariniques de l'acétylcholine. C'est un alcaloïde tropanique présent à l'état naturel dans diverses plantes de la famille des Solanacées, comme la belladone, le datura, la jusquiame.

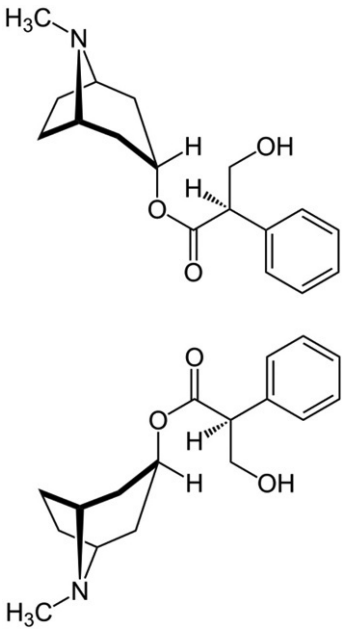


Fig. 22-2 ***Énantiomères R et S de l'atropine.***
Dans les spécialités pharmaceutiques, l'atropine est le racémique optiquement inactif (mélange équimolaire des énantiomères lévogyre et dextrogyre).

L'atropine est un antagoniste cholinergique qui agit en se fixant aux récepteurs muscariniques de l'acétylcholine dans le système nerveux central et périphérique.

Le collyre n'incluant que l'isomère lévogyre S-(–), autrement dit l'hyoscyamine, n'est plus commercialisé (collyre de sulfate de duboisine à 1 %).

La commercialisation du collyre d'homatropine à 1 % a également été interrompue.

Chez l'adulte, l'utilisation d'atropine à 0,3 %, 0,5 % et 1 % est possible, sous la forme d'un collyre de sulfate d'atropine. L'action anticholinergique de l'atropine entraîne une paralysie du sphincter irien et du corps ciliaire ayant pour effet l'obtention d'une mydriase et d'une cycloplégie.

Les collyres d'atropine (Alcon®) contiennent notamment du nitrate phénylmercurique, excipient à effet notoire ; en revanche, la présentation à 1 % en récipients unidoses (Faure®) n'en contient pas.

- 1 goutte de collyre Atropine à 0,3 % Alcon® contient 93 µg d'atropine.
- 1 goutte de collyre Atropine à 0,5 % Alcon® contient 155 µg d'atropine.
- 1 goutte de collyre Atropine à 1 % Alcon® contient 310 µg d'atropine.
- 1 goutte de collyre (récipient unidose) Atropine à 1 % Faure® contient 500 µg d'atropine.

Les indications retenues pour les collyres d'atropine sont les suivantes :

- dilatation pour l'examen ophtalmologique ;
- traitement des inflammations uvéales (visée antalgique) :
  - uvéites antérieures (iritis, iridocyclites) et postérieures ;
  - réactions uvéales secondaires à une agression ou un traitement chirurgical.
- cycloplégie pour réfraction (indispensable chez l'enfant strabique), en particulier en présence d'un strabisme accommodatif ;
- dans certains cas, utilisation pour réaliser une pénalisation optique dans le traitement de l'amblyopie, en particulier unilatérale.

ATROPINE 1 %

Le dosage à 1 % est réservé aux adultes et aux adolescents de 12 ans et plus.

L'utilisation est contre-indiquée :

- chez les enfants de moins de 12 ans ;
- au cours de la grossesse ou de l'allaitement, un passage dans le lait maternel pouvant entraîner un surdosage et des signes de toxicité neurologique chez le nourrisson ;
- chez les patients présentant un glaucome par fermeture de l'angle.

Les effets indésirables d'un surdosage en atropine, propres aux molécules ayant un effet anticholinergique, sont ceux décrits avec le tropicamide. Il faut par ailleurs prendre en considération l'existence d'éventuels médicaments atropiniques pris par voie générale (antidépresseurs imipraminiques, antihistaminiques H_1 atropiniques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques, ainsi que la clozapine) pour éviter le risque d'effets indésirables atropiniques.

ATROPINE 0,5 %

La présentation d'atropine 0,5 % est adaptée à l'enfant de 2–3 ans à 12 ans, la dose maximale ne devant pas excéder 1 goutte d'atropine à 0,5 % par œil, 3 fois par jour.

Les effets indésirables ont été décrits ci-dessus. En raison de la présence de nitrate phénylmercurique, il existe un risque d'eczéma de contact et de dépigmentation.

ATROPINE 0,3 %

Les indications sont les mêmes que celles de l'atropine à 1 % et 0,5 % pour la population pédiatrique.

Si ce collyre est utilisé chez les enfants de moins de 30 mois (hors AMM), il doit l'être à 1 goutte par œil 2 fois par jour sans dépasser 2 gouttes par œil 3 fois par jour.

Chez les enfants de 30 à 36 mois, l'AMM admet l'indication de 1 goutte par œil 2 fois par jour sans dépasser 2 gouttes par œil 3 fois par jour.

En raison de la présence de nitrate phénylmercurique, il existe un risque d'eczéma de contact et de dépigmentation du côté de l'instillation.

Les flacons doivent être tenus hors de portée des enfants.

CYCLOPENTOLATE 0,5 %

Le cyclopentolate est un anticholinergique muscarinique (fig. 22-3).

Le chlorhydrate de cyclopentolate (Skiacol®) est une molécule ayant des effets mydriatiques et cycloplégiques anticholinergiques par blocage du sphincter irien et du muscle ciliaire responsable de l'accommodation. C'est un cycloplégique très efficace.

Les excipients présents dans les spécialités de cyclopentolate sont l'acide borique, le chlorure de potassium, le chlorure de benzalkonium, l'édétate de sodium, le carbonate de sodium monohydraté et/ou l'acide chlorhydrique et l'eau purifiée.

Le Skiacol® est indiqué pour la mesure de la réfraction ou la dilatation préopératoire pour cataracte, ou pour la réalisation de la photocoagulation laser chez l'enfant de 1 an et plus, et chez l'adulte. Chez le jeune enfant de 1 à 3 ans, une seule instillation est recommandée alors que 2 instillations sont préconisées chez l'enfant de 3 ans ou plus si la mydriase est incomplète. Il doit être utilisé avec précaution chez les enfants atteints de trisomie 21, de lésions cérébrales ou de paralysie spastique, car chez ces enfants, comme chez l'enfant de moins de 1 an, l'absorption systémique de cyclopentolate peut entraîner des troubles du système nerveux central et/ou avoir une toxicité cardiovasculaire et gastro-intestinale. Son utilisation n'est pas recommandée chez la femme enceinte ou en cas d'allaitement.

Les contre-indications à l'utilisation du Skiacol® sont l'administration chez l'enfant de moins de 1 an et en cas de risque d'un glaucome par fermeture de l'angle.

Les principaux effets indésirables du Skiacol® sont neurologiques et psychiatriques, à type d'agitation, d'hyperexcitabilité, de confusion ou de somnolence brutale, d'amnésie rétrograde, de troubles de l'équilibre, de céphalée ou de vertige. Des convulsions ou hallucinations peuvent être observées à doses

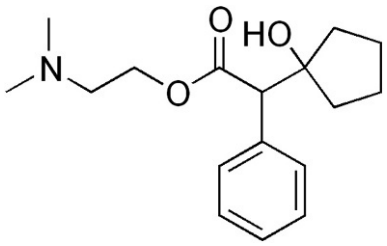


Fig. 22-3 ***Structure du cyclopentolate.***

thérapeutiques. Une rougeur de la face, une tachycardie et une sécheresse buccale, des nausées et des vomissements peuvent aussi être observés. Ces effets indésirables surviennent généralement dans les 20 à 30 minutes qui suivent l'instillation et sont, en général, transitoires, cessant en 4 à 6 heures.

PHÉNYLÉPHRINE

La phényléphrine (fig. 22-4), ou néosynéphrine, appartient à la famille des phényléthylamines. Elle possède des propriétés essentiellement sympathicomimétiques, α-stimulantes, vasoconstrictrices (utilisée comme décongestionnant nasal) et mydriatiques. Sa structure est voisine de celle de l'adrénaline, à la différence près qu'elle ne possède qu'un groupement hydroxyle sur le noyau aromatique.

La phényléphrine (Néosynéphrine®) est disponible en collyres à la concentration de 10 %, 5 % et 2,5 %. Le principe actif, le chlorhydrate de phényléphrine, est un sympathomimétique α qui entraîne une mydriase par action sur le muscle dilatateur de l'iris.

La phényléphrine peut induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage chez les sportifs.

La présence de thiomersal parmi les excipients peut être responsable de conjonctivite allergique et d'une kératite ponctuée superficielle après instillation du collyre.

PHÉNYLÉPHRINE À 10 %

L'indication de la phényléphrine (Néosynéphrine®) à cette concentration est l'obtention d'une mydriase thérapeutique, diagnostique ou préopératoire. À cette concentration, une goutte de Néosynéphrine® contient 4 mg de principe actif. Les excipients associés au chlorhydrate de phényléphrine sont l'acide borique, le thiomersal, l'édétate disodique et l'eau purifiée.

Chez l'adulte, la mydriase est obtenue par 1 instillation dans l'œil à renouveler, sans dépasser 3 instillations, tandis que chez l'adolescent, 2 instillations au maximum sont recommandées.

L'utilisation de Néosynéphrine® à 10 % est contre-indiquée :
- de façon absolue chez l'enfant de moins de 12 ans (et non recommandée entre 12 et 18 ans) ;
- en cas de risque de glaucome par fermeture de l'angle ;
- en cas de prise d'IMAO non sélectif ;
- en cas de pathologie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire grave, en association avec d'autres traitements sympathomimétiques.

Afin d'éviter les effets systémiques de la phényléphrine, il est recommandé de comprimer l'angle interne de l'œil pendant 1 minute après chaque instillation en fermant la paupière et d'essuyer l'excédent de collyre.

Les principaux effets indésirables sont locaux (conjonctivite allergique, kératite ponctuée superficielle, eczéma de contact) ou systémiques, avec des risques de poussée hypertensive, de tachycardie, de tremblements, pâleur ou céphalées. En cas de facteurs de risques cardiovasculaires préexistants, il existe un risque d'œdème pulmonaire, de syndrome coronaire aigu, d'infarctus du myocarde ou de troubles du rythme ou d'accident vasculaire cérébral.

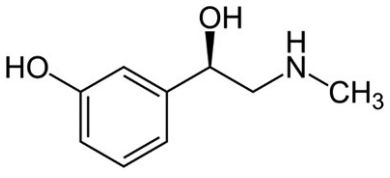


Fig. 22-4 ***Structure de la phényléphrine.***

PHÉNYLÉPHRINE À 5 %

Les indications de la néosynéphrine à cette concentration sont les mêmes que celles de la Néosynéphrine® à 10 %.

Les principales contre-indications à l'emploi de la Néosynéphrine® à 5 % sont :
- la présence de facteurs de risques cardiovasculaires ou cérébrovasculaires ;
- l'âge (moins de 12 ans) ;
- le risque de glaucome par fermeture de l'angle ;
- un traitement concomitant par IMAO non sélectif ou par sympathomimétiques.

À cette concentration, le traitement n'est pas recommandé pendant la grossesse et l'allaitement.

PHÉNYLÉPHRINE À 2,5 %

Ses indications sont les mêmes qu'aux autres doses. Cette concentration est préconisée en pédiatrie.

L'immaturité des muscles iriens chez le prématuré et le nouveau-né rend l'emploi de la Néosynéphrine® à faible concentration utile, en association avec le tropicamide, pour la réalisation du fond d'œil.

La Néosynéphrine® 2,5 % peut être utilisée à cette concentration chez le prématuré, le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant de 2 à 12 ans. Chez le prématuré, le nouveau-né et le nourrisson, la dose recommandée est d'une seule goutte dans l'œil.

Dans le cadre du dépistage de la rétinopathie du prématuré, on peut utiliser l'association d'une seule goutte (non renouvelée) de Néosynéphrine® 2,5 % combinée avec l'instillation de 1 goutte de tropicamide instillée à trois reprises. Dans le cadre de la surveillance de la rétinopathie du prématuré, la Néosynéphrine® 2,5 % peut avoir des effets hémodynamiques liés à une puissante vasoconstriction. Elle peut ainsi entraîner une poussée d'hypertension artérielle, un malaise, des pauses respiratoires, des bradycardies profondes et une désaturation.

Il est recommandé de surveiller le nouveau-né ou le nourrisson par monitorage cardiorespiratoire et contrôle tensionnel durant au moins 30 minutes suivant l'instillation.

Collyres d'atropine utilisés pour limiter la progression de la myopie

Les effets bénéfiques de l'atropine sur la progression de la myopie sont connus depuis longtemps [1]. Le regain d'intérêt pour ce médicament est lié au fait que son efficacité sur la progression de la myopie a été récemment démontrée pour des concentrations très faibles engendrant assez peu d'effets indésirables, ce qui rend possible son utilisation en pratique quotidienne chez l'enfant myope.

L'utilisation d'atropine à faible concentration chez un enfant myope peut se discuter dans un contexte de progression de la myopie documentée par une augmentation de la myopie de plus de 0,50 D/an en équivalent sphérique, mesurée sous cycloplégie. L'atropine diluée à 0,01 %, 0,025 % ou à 0,05 % représente actuellement le principal moyen pharmacologique de lutte contre la progression de la myopie chez l'enfant.

Les principaux inconvénients sont que les préparations disponibles sont, actuellement, strictement hospitalières et que leur

stabilité est relativement limitée, ce qui nécessite un approvisionnement régulier en cours de traitement. Des formulations commerciales devraient être mises sur le marché à brève échéance en France. Des collyres d'atropine à faibles concentrations de 0,125 à 0,01 % sont déjà commercialisés en Asie.

L'étude CHAMP (*Childhood Atropine for Myopia Progression*), un essai clinique de phase III du NVK-002, avec de l'atropine à 2 concentrations versus placebo, actuellement menée aux États-Unis et en Europe, devrait permettre dans les prochains mois de déposer une demande d'AMM européenne.

Deux autres essais sont effectués en France : au CHU de Strasbourg, contrôle de la myopie progressive de l'enfant au moyen d'un collyre d'atropine à 0,01 % ; au CHU de Saint-Étienne, traitement de la myopie évolutive au moyen d'un collyre d'atropine à 0,01 %.

La figure 22-5 propose un algorithme décisionnel pour l'utilisation de l'atropine à faible concentration visant à réduire la progression de la myopie chez l'enfant.

Le profil d'innocuité et d'efficacité de l'atropine 0,01 % a été démontré à 5 ans, avec un bon profil d'innocuité et un effet rebond moindre par rapport à des concentrations plus élevées dans l'étude ATOM2 menée à Singapour [3]. Une autre étude réalisée en Chine a démontré qu'une concentration plus élevée d'atropine (0,05 et 0,025 %) avait plus d'efficacité que la concentration de 0,01 %, avec un bon profil de sécurité, la concentration de 0,025 % ayant un effet similaire sur la réduction de la progression de la myopie que la concentration de 0,05 % ($p > 0,1$ à 2 ans) [4]. Cependant, l'origine ethnique est un facteur majeur en termes de taux de progression de la myopie, les enfants d'Asie de l'Est progressant plus rapidement que ceux d'ascendance européenne [5]. En effet, nous avons observé un taux de progression de la myopie de –0,43 et –0,42 D/an dans les tranches d'âge 7–9 et 10–12 ans dans une étude publiée avec une population européenne [6], tandis que les taux rapportés dans différents essais cliniques menés en Asie (Taïwan, Singapour, Chine et Hong Kong) varient de –0,6 D/an à –2,00 D/an dans des tranches d'âge similaires [7–11].

Les risques et les effets indésirables possibles des gouttes d'atropine pour le contrôle de la myopie ont été largement étudiés au cours de l'étude LAMP, dans laquelle un groupe d'individus (n = 108 enfants) a reçu de l'atropine à 0,025 % pendant 2 ans [4]. Dans cette étude, une conjonctivite allergique a été rapportée chez 5,8 % des participants à 1 an et 11,6 % d'entre eux à 2 ans. Le taux de photophobie à 2 ans était de 4,7 % pour le groupe atropine 0,025 % (8,6 % pour le groupe atropine 0,05 % et 5,5 % pour le groupe atropine 0,01 %). La perte d'amplitude d'accommodation était de –1,66 D dans le groupe atropine 0,025 % à 2 ans, similaire aux résultats de la première année. Dans cette étude, l'acuité visuelle et la qualité de vie liée à la vision n'ont pas été affectées par l'utilisation d'atropine selon les auteurs à 2 ans de suivi. À un an, les résultats suggèrent que la vision et la qualité de vie des sujets recevant 0,05 %, 0,025 % et 0,01 % d'atropine étaient similaires à celles des sujets recevant un placebo [10].

Les traitements freinateurs de la myopie par atropine sont prescrits en général chez des enfants de plus de 4 ans et jusqu'à 12–15 ans.

Conclusion

Les collyres dilatateurs de l'iris, agents à action anticholinergique ou sympathomimétique, peuvent avoir des effets indésirables potentiellement graves, notamment chez les patients aux antécédents cérébrovasculaires et chez les enfants jeunes. Il est important de se conformer aux prescriptions de l'autorisation de mise sur le marché afin de les utiliser en conciliant efficacité thérapeutique et sécurité d'emploi.

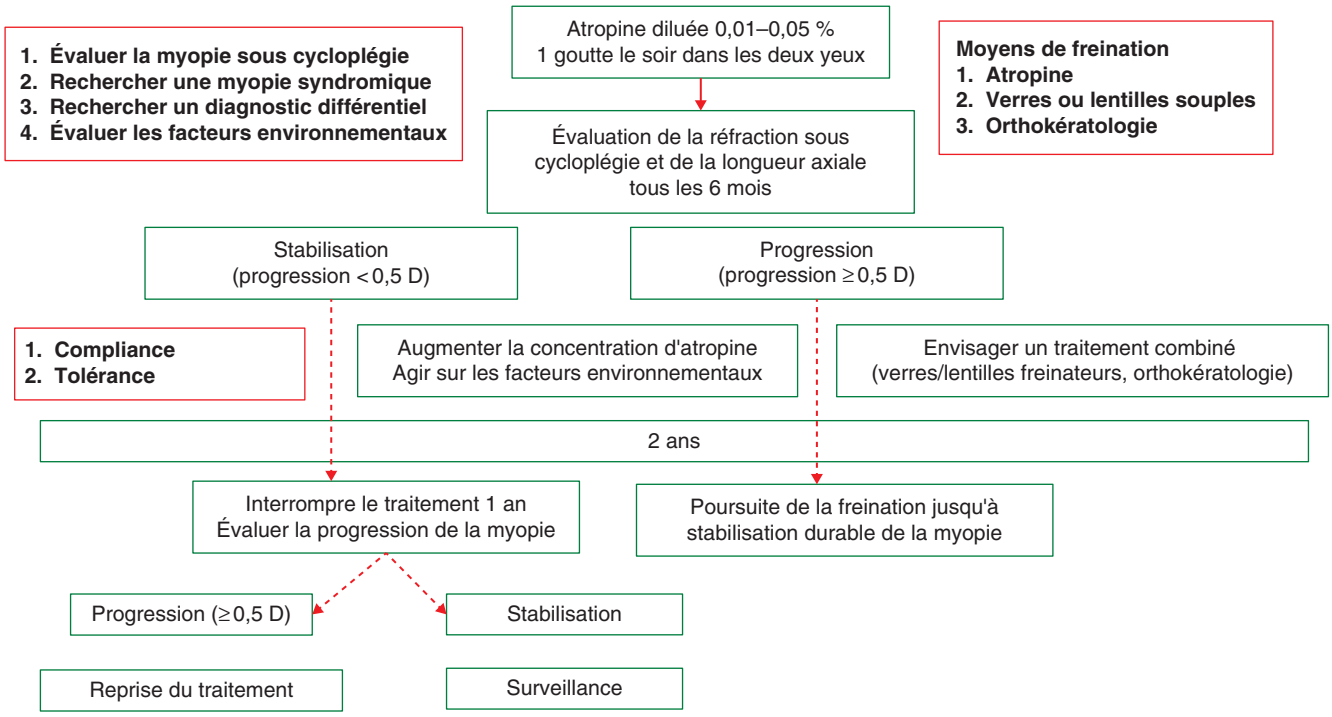


Fig. 22-5 ***Proposition d'algorithme de freination de la myopie par atropine diluée.***
D'après Wu et al. [2].

22.2. Myotiques et médicaments de la presbytie

F. Chast

Introduction

Avec le vieillissement, les performances accommodatives diminuent. La presbytie, défaut de réfraction de l'œil dû à une diminution du pouvoir accommodatif, est une conséquence de ce vieillissement. Elle se traduit par une gêne à la vision de près qui rend indispensable le port de verres correcteurs. Des tentatives de corrections « pharmacologiques » de la presbytie par l'instillation de gouttes qui réduisent le diamètre pupillaire et/ou réduisent la rigidité du cristallin font l'objet de recherches actives et d'essais cliniques. Un collyre myotique a reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour réduire la presbytie aux États-Unis en 2021, laissant entrevoir des mises sur le marché dans d'autres pays, y compris en Europe.

La pilocarpine, myotique

La pilocarpine, isolée au XIX^{e} siècle, est un alcaloïde dérivé de l'imidazole, extrait des feuilles du Jaborandi (*Pilocarpus microphyllus*), arbuste d'Amérique latine (voir aussi chapitre 18). La pilocarpine (fig. 22-6) naturelle est la (3S, 4R)-(+) pilocarpine. Sa teneur dans la plante est inférieure à 1 %.

C'est un agoniste des récepteurs muscariniques M_3 de l'acétylcholine. Elle est efficace dans le traitement du glaucome par fermeture de l'angle et stimule la production des glandes salivaires.

Les collyres de pilocarpine sont les seuls collyres d'alcaloïde parasympathomimétique actuellement commercialisés et ne sont plus disponibles que sous la forme de chlorhydrate de pilocarpine à 2 % (flacon) et de nitrate de pilocarpine à 1 % et 2 % (unidoses pour usage hospitalier).

La pilocarpine étant à la fois hydrophile et liposoluble, elle pénètre bien la cornée et le maximum de concentration est obtenu au bout de 20 minutes. La pharmacocinétique de la pilocarpine est mélanine-dépendante (en raison de sa fixation sur le pigment).

C'est en 1973 que les premiers travaux visant à évaluer l'efficacité de la pilocarpine dans le traitement de la presbytie ont été publiés. La mesure par biométrie ultrasonique à haute résolution de la dimension de la chambre antérieure et du cristallin de sujets âgés de de 60 à 80 ans presbytes a montré que l'instillation topique de chlorhydrate de pilocarpine à 2 % entraînait, dès la 15^{e} minute, sous l'effet de la pilocarpine, un épaississement axial du cristallin (en moyenne 0,25 mm) et une diminution de la profondeur de la chambre antérieure (en moyenne 0,19 mm), avec un effet maximal entre la 45^{e} et la 60^{e} minute après l'instillation [12].

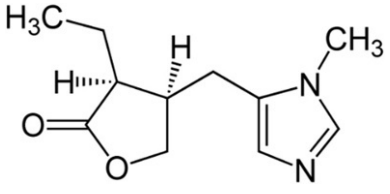


Fig. 22-6 ***Structure de la pilocarpine.***

Dès lors, de nombreuses études expérimentales et cliniques (y compris chez des patients glaucomateux) ont été réalisées, visant à contrecarrer la perte progressive de l'élasticité de la capsule postérieure du cristallin et la perte d'efficacité de la contraction du corps ciliaire. Lors d'une administration de pilocarpine, le muscle ciliaire se raccourcit, devient plus étroit et plus petit, mais les réponses contractiles à la pilocarpine diminuent avec l'âge à un rythme similaire à celui du déclin accommodatif [13]. Ces constatations ont incité à orienter les recherches sur une véritable « pharmacologie du muscle ciliaire » [14].

La pilocarpine, médicament de la presbytie

PILOCARPINE À 1,25 %

La pilocarpine à 1,25 % est commercialisée aux États-Unis (depuis décembre 2021), après approbation de la Food and Drug Administration (FDA), sous le nom de Vuity® (AGN-190584), avec comme indication le traitement de la presbytie de l'adulte. C'est un collyre administré en une goutte par jour utilisant une technologie PhAST permettant un ajustement rapide au pH physiologique du film lacrymal. C'est, à ce jour, le seul médicament approuvé par la FDA dans cette indication. Un dossier a été déposé pour faire évoluer l'AMM américaine pour une administration de ce collyre 2 fois par jour.

Les essais cliniques ont montré que la vision de près n'était améliorée que pour une proportion modeste de presbytes : en moyenne, 22,5 % des patients ont connu une amélioration (gain de 3 lignes d'acuité visuelle) par rapport au placebo [15]. Cette étude a fait l'objet de diverses critiques : les résultats sont peu précis sur la mesure du diamètre pupillaire et l'amélioration de l'acuité visuelle ; les conditions de luminosité ont été imparfaitement définies ; les évaluations ont été effectuées dans des conditions photopiques (forte luminosité) et mésopiques (luminosité moyenne), ce qui rend les résultats plus favorables au médicament étudié qu'au placebo. De ce point de vue, l'évaluation du collyre à 1,25 % par rapport à un collyre de pilocarpine à 1 %, disponible depuis de nombreuses décennies, aurait été riche d'enseignements. Par ailleurs, ni l'impact du médicament sur la vision nocturne, ni l'impact du rétrécissement de la pupille sur

l'acuité de la vision à distance n'ont été évalués. Le collyre de pilocarpine à 1,25 % est bien toléré et son effet dure plusieurs heures. Toutefois, le prix du collyre (80 dollars par mois) semble difficilement compatible avec son usage extensif. Au total, cette approche thérapeutique n'est utile que pour les patients qui souhaitent différer ou suspendre brièvement la « supplémentation dioptrique » de leur accommodation défaillante [16].

PILOCARPINE MICRODOSÉE

Microline®, de la firme Eynovia, est une formulation « microdosée » de pilocarpine dispensée au moyen d'un dispositif Optejet® (projection sur la cornée de microgouttelettes) qui n'administre que 1/5e de la dose habituelle de pilocarpine délivrée par une goutte de collyre, ce qui pourrait éliminer le risque de surdosage du médicament. Cette spécialité est en cours d'essai de phase III.

PILOCARPINE ET DICLOFÉNAC

Il a été montré que la stimulation parasympathique par la pilocarpine générait une contraction spasmodique du muscle ciliaire, modifiant l'épaisseur du cristallin, ce qui contribue à augmenter la profondeur de champ. Cependant, cette amélioration de la vision de près est de nature à diminuer la vision de loin. Or, en associant un AINS à un agoniste parasympathique, l'intensité de la contraction de la pupille et du muscle ciliaire est modérée, ce qui permet au cristallin de changer de forme et de positionnement, sans dégrader les performances de vision à toutes les distances. Cette option a été développée et brevetée par de nombreuses équipes, mais elle a été popularisée sous le nom de « méthode de Giovanna Benozzi » (Buenos Aires, Argentine). La stimulation par la pilocarpine est associée à l'administration d'un anti-inflammatoire non stéroïdien, le diclofénac [17]. L'équipe de Benozzi a publié une étude rétrospective sur une centaine de patients âgés de 45 à 50 ans, traités pendant 5 ans par un collyre associant pilocarpine 1 % et diclofénac 0,1 %, administré 3 fois par jour. Chez environ 20 % des patients, une douleur à l'instillation était signalée, mais l'abandon du traitement n'a été enregistré que chez un seul patient. Les effets ont été présentés comme très bénéfiques.

COMBINAISON DE PILOCARPINE, PHÉNYLÉPHRINE, NÉPAFÉNAC, PHÉNIRAMINE ET NAPHAZOLINE

Un traitement pharmacologique plus complexe a été décrit en 2017 et les résultats ont été publiés à la suite d'une étude pilote prospective impliquant 14 sujets presbytes âgés de 41 à 55 ans [18]. Il s'agit d'une combinaison pharmacologique de principes actifs « complémentaires », faiblement dosés : pilocarpine 0,247 %, phényléphrine 0,78 %, népafénac 0,023 %, phéniramine 0,034 % (ces trois derniers principes actifs s'opposent au risque de spasme du muscle ciliaire) et naphazoline 0,003 % (qui stimule la libération d'acétylcholine, ce qui renforce l'effet relaxant de la pilocarpine sur la pupille) avec un excipient à base de polyéthylène glycol 0,09 % (pour son effet lubrifiant). Selon la firme Presbyopia Therapies, le choix de cette combinaison est justifié parce qu'elle stimule la contraction du corps ciliaire en maintenant une variation physiologique du diamètre de la pupille, ce qui éviterait une dégradation de la vision nocturne, permettrait une « mise au point » efficace pour la vision de près, et une vision convenable à moyenne et longue distance. Lors des essais préliminaires sur des patients âgés de 46 à 63 ans, l'amélioration de l'acuité visuelle a varié entre 3 et 7 lignes sur l'échelle de Jaeger sans compromettre la vision de loin.

Autres médicaments

CARBACHOL, BRIMONIDINE

Le contrôle pharmacologique de la presbytie par l'association de carbachol 2,25 % et de brimonidine 0,2 % a fait l'objet d'un essai en 2015 [19] (voir aussi chapitre 18). Il s'agissait d'une étude prospective randomisée en double insu, contrôlée par placebo, portant sur 48 sujets emmétropes et presbytes âgés de 43 à 56 ans. Celle-ci visait à évaluer l'efficacité de cette association administrée une fois par jour pendant 3 mois. Le principe de cette association est fondé d'une part, grâce au carbachol, parasympathomimétique, sur la stimulation parasympathique et l'installation d'un myosis qui accroît la profondeur de champ ; et, d'autre part, grâce à la brimonidine, agoniste α-adrénergique, sur la prolongation et la potentialisation des effets du carbachol. En pratique, on observe une amélioration moyenne de l'acuité visuelle de près, non corrigée, de 4 lignes (mesurée sur l'échelle de Jaeger) 1 heure après l'instillation du collyre, et une régression progressive de l'effet à 1 à 2 lignes d'amélioration à la 10e heure, sans aggravation de l'acuité visuelle de loin non corrigée, ni effet secondaire significatif. Une sensation de brûlure est rarement rapportée ; des maux de tête ont été signalés chez 10 % des sujets ; et, temporairement, une vision plus difficile en basse luminosité a été rapportée pendant les deux premières semaines. Ces résultats ont majoritairement permis l'abandon des lunettes de correction de la presbytie.

ACÉCLIDINE

Le PRX-100® (Presbyopia Therapies) a été développé pour induire un myosis pupillaire réversible qui devrait améliorer la vision de près grâce à une profondeur de champ accrue. L'acéclidine, utilisée dans le traitement du glaucome, a, dans le cadre de la presbytie, un début d'action à la 30e minute qui dure environ 4 heures (voir aussi chapitre 18). Le collyre doit être utilisé dans les deux yeux.

AUTRES MÉDICAMENTS EN COURS D'ÉVALUATION

CSF-1

C'est un agent parasympathomimétique associé à un AINS dans un véhicule à base d'huile qui ajoute au confort d'administration du collyre. À l'heure actuelle, la firme Orasis Pharmaceuticals n'a pas divulgué la nature du principe actif du CSF-1.

ACIDE LIPOÏQUE

Un collyre dérivé d'acide lipoïque (fig. 22-7) a été développé par la firme Encore Vision afin de modifier la structure des protéines du cristallin pour lesquelles la formation de ponts disulfures est contributive de la rigidité. Ainsi, l'acide lipoïque contribuerait à « ramollir » le cristallin, préservant ainsi sa capacité naturelle de s'adapter en contribuant aux phénomènes d'accommodation.

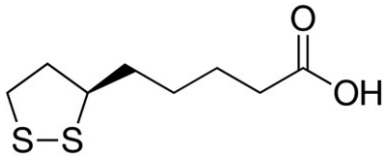


Fig. 22-7 *Structure de l'acide lipoïque.*

En 2016, la société a commencé un essai clinique de phase 1/2 de 90 jours incluant 66 sujets presbytes âgés de 45 à 55 ans.

Par ailleurs, sous le nom UNR844-Cl, un ester de l'acide R-lipoïque et de choline d'origine naturelle fait l'objet d'évaluations. L'UNR844 cible de la même manière la flexibilité et la capacité d'adaptation du cristallin, rompant les liaisons disulfures qui contribueraient au durcissement du cristallin au fil du temps. Le cristallin devient plus souple et retrouve une certaine fonctionnalité. Actuellement, le fabricant se prépare à mener une étude de détermination de la dose efficace, en phase 2b, fondée sur les résultats des études de phase 1 et 2a.

Conclusion

Le contrôle pharmacologique de la presbytie est une option intéressante pour les personnes atteintes de presbytie et dépendantes de leurs lunettes pour la vision de près. Malgré l'intérêt du sujet, seules quelques publications sont disponibles. Les composés pharmacologiques analysés visent à cibler un ou plusieurs facteurs impliqués dans le processus de la vision de près. Il faut bien reconnaître, toutefois, que les résultats ne sont pas à la hauteur des espérances. Les limites de ces collyres reposent sur leur mauvaise adaptation au cas particulier de chacun, sur une efficacité optimale chez les patients les plus jeunes (40 à 50 ans), sur l'existence d'effets indésirables souvent rédhibitoires et sur la difficulté occasionnée pour la vision nocturne. Enfin, chez les patients ayant un début de cataracte, le handicap de la vision en cas de faible luminosité est malheureusement renforcé. Le contrôle pharmacologique de la presbytie est une alternative possible, mais actuellement excessivement coûteuse et peu adaptée aux besoins cliniques.

Bibliographie

Les références peuvent être consultées en ligne à l'adresse suivante : http://www.em-consulte.com/e-complement/477020.

Bibliographie

22.1. Mydriase et myopie

[1] Bedrossian RH. The effect of atropine on myopia. Ophthalmology 1979;86(5):713–9.
[2] Wu PC, Chuang MN, Choi J, et al. Update in myopia and treatment strategy of atropine use in myopia control. Eye (Lond) 2019;33:3–13.
[3] Chia A, Lu QS, Tan D. Five-year clinical trial on atropine for the treatment of myopia 2 : myopia control with atropine 0.01 % eyedrops. Ophthalmology 2016;123:391–9.
[4] Yam JC, Li FF, Zhang X, et al. Two-year clinical trial of the low-concentration atropine for myopia progression (LAMP) study : phase 2 report. Ophthalmology 2020;127:910–9.
[5] Donovan L, Sankaridurg P, Ho A, et al. Myopia progression rates in urban children wearing single-vision spectacles. Optom Vis Sci 2012;89:27–32.
[6] Tricard D, Marillet S, Ingrand P, et al. Progression of myopia in children and teenagers : a nationwide longitudinal study. Br J Ophthalmol 2022;106:1104–9.
[7] Chua WH, Balakrishnan V, Chan YH, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia. Ophthalmology 2006;113:2285–91.
[8] Yi S, Huang Y, Yu SZ, et al. Therapeutic effect of atropine 1 % in children with low myopia. J AAPOS 2015;19:426–9.
[9] Wang YR, Bian HL, Wang Q. Atropine 0.5 % eyedrops for the treatment of children with low myopia : a randomized controlled trial. Medicine (Baltimore) 2017;96, e7371.
[10] Yam JC, Jiang Y, Tang SM, et al. Low-concentration atropine for myopia progression (LAMP) study : a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of 0.05 %, 0.025 %, and 0.01 % atropine eye drops in myopia control. Ophthalmology 2019;126:113–24.
[11] Fan DS, Lam DS, Lam RF, et al. Prevalence, incidence, and progression of myopia of school children in Hong Kong. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004;45:1071–5.

22.2. Agents modificateurs du diamètre pupillaire : myotiques et médicaments de la presbytie

[12] Abramson DH, Franzen LA, Coleman DJ. Pilocarpine in the presbyope. Demonstration of an effect on the anterior chamber and lens thickness. Arch Ophthalmol 1973;89(2):100–2.
[13] Poinoosawmy D, Nagasubramanian S, Brown NA. Effect of pilocarpine on visual acuity and on the dimensions of the cornea and anterior chamber. Br J Ophthalmol 1976;60(10):676–9.
[14] Lütjen-Drecoll E, Tamm E, Kaufman PL. Age-related loss of morphologic responses to pilocarpine in rhesus monkey ciliary muscle. Arch Ophthalmol 1988;106(11):1591–8.
[15] Waring GO, Price FW, Wirta D, et al. Safety and efficacy of AGN-190584 in individuals with presbyopia : the GEMINI 1 phase 3 randomized clinical trial. JAMA Ophthalmol 2022;140(4):363–71.
[16] Westheimer G. Topical review : pilocarpine-induced miosis as help for early presbyopes ? Optom Vis Sci 2022;99(8):632–4.
[17] Benozzi J, Benozzi G, Orman B. Presbyopia : a new potential pharmacological treatment. Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol 2012;1:3–5.
[18] Renna A, Alió JL, Vejarano LF. Pharmacological treatments of presbyopia : a review of modern perspectives. Eye Vis (Lond) 2017;4:3. Erratum in : Eye Vis (Lond) 2017 ; 4 : 9.
[19] Abdelkader A. Improved presbyopic vision with miotics. Eye Contact Lens 2015;41(5):323–7.

CHAPITRE 23

Agents hyper- ou hypo-osmotiques

J.-L. BOURGES

Rappels à propos de l'osmolarité et des tissus

L'osmolarité permet de mesurer la pression osmotique d'une solution. Elle représente la concentration des particules osmotiquement actives dans une solution, exprimée en osmoles ou en millosmoles par litre de solvant. Comme dans le plasma, les tissus humains, intra- et extracellulaires, ou les matrices interstitielles ont une osmolarité normale de 290 mosmol/l. Une solution isotonique a donc une osmolarité proche de la normale biologique humaine. Par exemple, une solution de glucose à 5 % dans l'eau (le «G5») a une osmolarité à 280 mosmol/l, ce qui la rend quasi isotonique chez l'homme. Une variation d'osmolarité ne se conçoit que s'il existe une barrière au passage des substances osmotiquement actives. Dans un tel système avec une barrière osmotique, c'est-à-dire un obstacle semi-perméable qui empêche les molécules osmotiques de passer mais pas l'eau, il est possible de générer un flux aqueux pour restaurer l'iso-osmolarité de part et d'autre de la barrière qui serait rompue par une substance osmotiquement active. En ajoutant dans une solution aqueuse une molécule osmotiquement active d'un côté de la barrière, le milieu augmente d'osmolarité de ce côté-ci. Il devient hypertonique de ce côté, et hypotonique de l'autre. Une *pression osmotique* différentielle s'exerce. Elle tend à équilibrer la concentration de la molécule de part et d'autre de la barrière par transfert d'eau. Le flux aqueux libre passe du milieu hypotonique vers celui hypertonique pour rétablir l'isotonie. Si la pression osmotique s'exerce grâce à des protéines comme agent osmolaire, on parle de *pression oncotique*.

Ainsi, l'ajout d'un composé hypertonique dans le plasma sanguin a pour effet d'attirer le secteur hydrique des tissus vers le compartiment plasmatique. Une solution hypotonique aura l'effet inverse. Si le composant osmotiquement actif ne passe pas la barrière vasculaire, une pression osmotique s'exerce entre le compartiment intra- et extravasculaire. Si le composé ne passe pas passivement la membrane cytoplasmique cellulaire, la pression osmotique s'exerce entre les compartiments intra- et extracellulaire, c'est-à-dire entre le cytoplasme de la cellule et le micro-environnement interstitiel cellulaire.

Cibles oculaires des agents modulant l'osmolarité

En ophtalmologie, en conditions physiologiques, on assimile à des membranes semi-perméables l'agencement tissulaire entre les différents compartiments oculaires appelés «barrières». De part et d'autre de ces barrières actives ou passives, l'action des agents osmotiquement actifs permet d'établir une pression osmotique et parfois oncotique. Des flux hydriques s'organisent. Ils sont physiologiques. Il est possible de les moduler en agissant pharmacologiquement sur le mécanisme actif des barrières, par exemple sur les pompes membranaires ioniques ou sur les canaux transmembranaires. Il est aussi possible d'utiliser des agents osmotiques qui influent directement et passivement sur la tonicité des milieux de part et d'autre d'une structure oculaire qui possède une action de barrière semi-perméable.

Actuellement, les solutions osmotiquement actives ciblent au niveau du globe oculaire principalement la cornée et le vitré.

AGENTS OSMOTIQUES ET CORNÉE

La cornée doit maintenir un niveau d'hydratation autour de 78 % d'eau pour rester transparente et d'une épaisseur normale comprise entre 500 et 600 µm. L'endothélium cornéen pompe le flux hydrique vers la chambre antérieure, tandis que l'épithélium cornéen, lui, constitue une barrière passive aux flux hydriques.

Lorsqu'un œdème cornéen se produit, le stroma cornéen est trop hydraté. Il perd sa transparence (fig. 23-1). L'application topique d'une solution hyperosmotique sur la surface cornéenne permet d'organiser un flux aqueux transépithélial artificiel. Ce flux concourt, avec le travail endothélial, à réduire l'œdème du stroma. Dans ce contexte, les solutions hyperosmotiques trouvent leur utilité en première ligne pour limiter voire assécher l'œdème par «incompétence» endothéliale primaire ou secondaire [1]. Il est ainsi possible de moduler les indications de greffe endothéliale ou de permettre au patient de conserver un confort visuel acceptable en attendant celle-ci.

© 2023, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

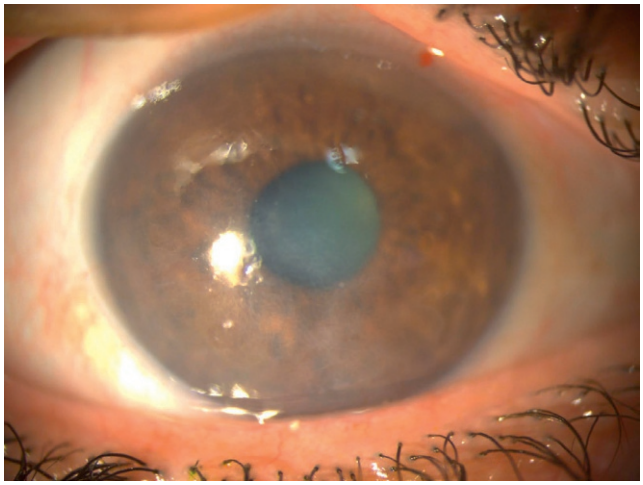


Fig. 23-1 ***Œdème stromal altérant la transparence cornéenne.***

Les collyres hyperosmotiques sont aussi utilisés dans le but de restaurer temporairement une transparence cornéenne opératoire. En réduisant l'œdème stromal cornéen, il devient transitoirement possible d'accéder visuellement au segment antérieur de l'œil. On peut ainsi, par exemple, opérer une cataracte, lors d'une chirurgie combinée avec une greffe endothéliale, alors qu'il serait aléatoire de le faire en un seul temps derrière un œdème de cornée trop prononcé.

Leur usage a aussi été décrit plus anecdotiquement dans l'œdème cornéen postopératoire de phacoémulsification [2], celui des brûlures chimiques [3], au cours d'hydrops kératocôniques ou dans les piqûres animales [4].

À l'inverse, traiter un stroma trop fin sans impliquer la couche endothélio-descemétique peut s'avérer hasardeux. La procédure de *cross-linking* (CXL) du collagène cornéen expose par exemple le stroma cornéen du kératocône évolutif à la riboflavine et aux UV, donc à un stress oxydant aigu. Le but est de créer un remodelage matriciel du stroma et d'éviter toute déformation ultérieure. Ce faisant, si la couche profonde endothélio-descémétique est impliquée dans le traitement CXL, les cellules endothéliales normales nécrosent immanquablement. Dans cette situation, il est donc utile d'épaissir artificiellement le stroma cornéen (fig. 23-2). Pour ce faire, l'application sur la surface cornéenne d'une solution hypotonique de riboflavine à 0,1 % permet de créer un œdème stromal transitoire, sans altérer la fonction endothéliale cornéenne. Il augmente l'épaisseur du stroma cornéen d'approximativement un tiers [5]. Il permet ainsi la réalisation d'un traitement CXL dont la profondeur aurait été nocive autrement.

Enfin, l'osmolarité est aussi mise à profit pour les solutions lubrifiantes oculaires et celles d'entretien des lentilles de contact. En effet, une solution hypotonique permet d'équilibrer une hypertonie de surface oculaire caractéristique du syndrome sec. Elle permet aussi à la phase aqueuse du produit de pénétrer dans le matériau hydrophile d'une lentille de contact souple hydrophile et d'en augmenter son hydratation.

■ AGENTS OSMOTIQUES ET VITRÉ

Le principal compartiment hydrique oculaire est contenu dans le tissu vitréen, qui comble la cavité vitréenne du segment postérieur. Hydraté par l'humeur aqueuse (HA), le vitré est donc aussi une puissante variable d'ajustement hydrique pour l'œil. On comprend ainsi qu'un obstacle à l'évacuation fluide de l'HA contribue à l'hyperhydratation vitréenne, donc à l'hypertension intraoculaire globale. Une substance hypertonique administrée par voie systémique circule dans la choroïde. Elle augmente la volémie intravasculaire aux dépens du secteur hydrique extracellulaire, en l'occurrence le vitré pour l'œil [6]. Elle contribue à dépléter le vitré de son secteur hydrique, donc à limiter son volume. Ce faisant, elle abaisse significativement la pression intraoculaire. Les solutions hypertoniques sont utilisées par voie systémique dans le traitement urgent et de première ligne des élévations pressionnelles intraoculaires aiguës, en particulier la crise aiguë de fermeture de l'angle iridocornéen et les blocages pupillaires.

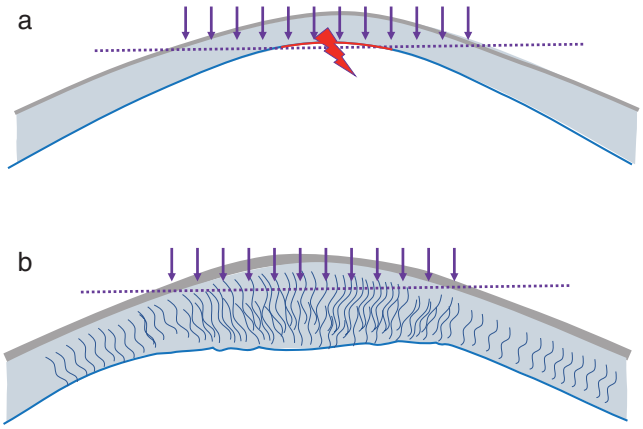


Fig. 23-2 ***L'utilisation d'un agent topique hypotonique permet de créer un œdème cornéen transitoire sur une cornée kératoconique fine.***
Ainsi, la couche endothélio-descémétique est éloignée de la zone de traitement et donc protégée. **a.** Kératocône : vulnérabilité endothéliale au *cross-linking*. **b.** Œdème transitoire : protection endothéliale.

Principaux agents utilisés en ophtalmologie pour leur action osmolaire

Parmi les très nombreuses solutions possédant une action osmotique, certaines sont plus couramment utilisées en ophtalmologie. Le tableau 23-1 en résume les caractéristiques principales. Les solutions hypertoniques à administration systémique humaine sont principalement les préparations d'albumines (par exemple albumine 4 % ou 20 %), les dextrans, les gélatines (par exemple Plasmion®), ou l'hydroxyéthylamidon (HEA). Par exemple, le mannitol 5 % serait isotonique tandis qu'il est hypertonique à 20 % avec une osmolarité de 549 mOsm/l.

Tableau 23-1 – Caractéristiques des agents osmotiques les plus utilisés en ophtalmologie.

Agent osmotique	Concentration	Osmolarité	Tonicité
Mannitol	20 %	1049 mOsm/l	Hyper
Mannitol (Osmodrop®)	10 %	549 mOsm/l	Hyper
Glucose	20 %	1110 mOsm/l	Hyper
Glucose	10 %	555 mOsm/l	Hyper
Glycérine	Pure	13570 mosm/kg	Hyper
Chlorure de sodium	20 %	6838 mOsm/l	Hyper
Chlorure de sodium	10 %	3420 mOsm/l	Hyper
Chlorure de sodium	5 %	1710 mOsm/l	Hyper
Chlorure de sodium	0,9 %	308 mOsm/l	Iso
Chlorure de sodium Riboflavine	0,44 % 0,1 %	154 mOsm/l	Hypo

Bibliographie

Les références peuvent être consultées en ligne à l'adresse suivante : http://www.em-consulte.com/e-complement/477020.

Bibliographie

[1] Marisi A, Aquavella JV. Hypertonic saline solution in corneal edema. Ann Ophthalmol 1975;7(2):229–33.
[2] Tzamalis A, Dermenoudi M, Diafas A, et al. Safety and efficacy of hypertonic saline solution (5 %) versus placebo in the treatment of postoperative corneal edema after uneventful phacoemulsification : a randomized double-blind study. Int Ophthalmol 2020;40(9):2139–50.
[3] Merle H, Mesnard C. Brûlures oculaires. EMC - Ophtalmologie 2020;37(1), 21-208-A-05.
[4] Chow SC, Chan JC. Review on the use of topical ocular hypertonic saline in corneal edema. Cornea 2021;40(4):533–9.
[5] Rosenblat E, Hersh PS. Intraoperative corneal thickness change and clinical outcomes after corneal collagen crosslinking : Standard crosslinking versus hypotonic riboflavin. J Cataract Refract Surg 2016;42(4):596–605.
[6] Robbins R, Galin MA. Effect of osmotic agents on the vitreous body. Arch Ophthalmol 1969;82(5):694–9.

This page intentionally left blank

CHAPITRE 24

Pharmacologie des produits anesthésiques en ophtalmologie

G. GUERRIER

Introduction

La grande majorité des interventions ophtalmologiques sont réalisées sous anesthésie topique ou sous anesthésie locorégionale qui utilisent les anesthésiques locaux associés à certains adjuvants permettant d'améliorer le niveau de performance anesthésique. Les anesthésiques locaux induisent une perte de sensibilité réversible et localisée, sans altération de la conscience, ni du système nerveux central. Ils agissent en inhibant la conduction des fibres nerveuses de la région concernée.

Ce chapitre est consacré aux spécificités ophtalmologiques de ces médicaments.

Anesthésiques locaux

STRUCTURE MOLÉCULAIRE

Les anesthésiques locaux sont constitués d'un noyau aromatique hydrophobe, d'une chaîne intermédiaire formée par une liaison ester ou amide et d'un groupement amine tertiaire hydrophile. Ce sont donc des molécules amphiphiles. Les propriétés pharmacologiques des différents anesthésiques locaux varient principalement en fonction de la nature de la chaîne intermédiaire. C'est pourquoi on distingue les anesthésiques locaux de type amino-amide et amino-ester (tableau 24-1).

Le nombre d'atomes de carbone de la chaîne intermédiaire peut varier et son allongement augmente la liposolubilité de la

Tableau 24-1 – Anesthésiques locaux à usage ophtalmologique disponibles.

Forme galénique	Famille chimique	Molécule	Spécialité
Injectable	Amino-amides	Bupivacaïne	Bupivacaïne® Aguettant, Bupivacaïne B Braun®, Bupivacaïne® Mylan 0,25 % 0,5 %
		Lévobupivacaïne	Chirocaïne® 0,25 % 0,5 %
		Lidocaïne	Lidocaïne® Aguettant 1 %, Lidocaïne® Aguettant sans conservateur 0,5 % 1 % 2 %, Lidocaïne® Aguettant, Adrénaline® 1 % 2 %, Xylocaïne® sans conservateur 0,5 % 1 % 2 %, Xylocaïne® Adrénaline 1 % 2 %, Mésocaïne® 2,5 % 5 %
		Mépivacaïne	Carbocaïne® 1 % 2 %, Mépivacaïne® B Braun 1 % 2 %
		Ropivacaïne	Naropéine® 0,2 % 0,75 % 1 %, Ropivacaïne® Actavis/B Braun/Mylan/Sandoz 0,2 % 0,75 % 1 %, Ropivacaïne® Teva 0,2 %
	Amino-esters	Chlorprocaïne	Clorotekal® 1 %
		Procaïne	Chlorhydrate de Procaïne Biostabilex® 2 %, Procaïne Chlorhydrate Lavoisier® 1 % 2 %
Topique	Amino-amides	Lidocaïne	Xylocaïne® gel urétral 2 %
	Amino-esters	Tétracaïne	Tétracaïne® Faure Collyre 1 %
		Oxybuprocaïne	Chlorhydrate d'oxybuprocaïne® Thea Collyre 1,6 mg/0,4 ml

© 2023, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

molécule. Dans le domaine de l'ophtalmologie, les amino-esters sont conditionnés pour être administrés sous forme topique et les amino-amides sous forme injectable. Parmi les amino-amides, la bupivacaïne, la mépivacaïne et la ropivacaïne possèdent comme groupement un dérivé du pipécoloxylidide (PPX). Le carbone liant la chaîne amide à ce groupement est un carbone asymétrique permettant de distinguer deux énantiomères : isomère lévogyre (S) et isomère dextrogyre (R). Ces deux formes peuvent présenter des caractéristiques pharmacodynamiques, pharmacocinétiques et toxicologiques différentes. L'isomère S d'un anesthésique local présente une toxicité systémique inférieure à celle d'un mélange racémique. C'est le cas de la ropivacaïne qui est l'isomère S de la propivacaïne. Le groupement hydrophobe est constitué d'un groupement acide benzoïque ou para-amino-benzoïque conférant son caractère liposoluble à la molécule. Le groupement amine tertiaire procure un caractère de base faible aux anesthésiques locaux. Ceux-ci possèdent donc une forme basique électriquement neutre (B) et une forme acide ionisée (BH^+).

MÉCANISMES D'ACTION

La forme neutre (B), non ionisée, est la seule capable de diffuser à travers la membrane plasmique des cellules nerveuses et la forme ionisée (BH^+) est active et capable de se fixer aux canaux ioniques. Tous les anesthésiques locaux agissent sur les cellules excitables polarisées en inhibant l'entrée des ions sodium dans le cytoplasme, permettant de freiner la transmission des potentiels d'action au sein des cellules nerveuses. Leur action nécessite une pénétration intracellulaire. Il faut distinguer les canaux sodiques « concentration-dépendants » dont l'ouverture est fonction du gradient de sodium entre les secteurs intra- et extracellulaire et les canaux sodiques « voltage-dépendants » responsables de la création et de la propagation du potentiel d'action au sein des cellules excitables. La stimulation des récepteurs membranaires des cellules sensitives entraîne l'ouverture des canaux « voltage-dépendants », l'augmentation transitoire de la perméabilité membranaire aux ions sodium. L'agent anesthésique ne peut se fixer au canal sodique que si celui-ci est en position ouverte, c'est-à-dire s'il a reçu un stimulus électrique. Une cellule nerveuse stimulée de manière répétée est donc plus sensible à l'action de l'anesthésique local.

Les anesthésiques locaux ont la capacité d'inhiber tous les types de fibres nerveuses : sensorielle, sensitive, motrice ou végétative. Les cellules nerveuses sont d'autant plus sensibles qu'elles sont amyéliniques ou qu'elles sont myélinisées mais possèdent un faible diamètre. Ce second point s'expliquerait tout d'abord par le fait que l'épaisseur de la couche de myéline diminue avec le diamètre de la fibre nerveuse. Par ailleurs, pour entraîner le blocage de l'influx nerveux, l'anesthésique doit avoir inhibé un nombre suffisant de nœuds de Ranvier. Or, lorsque le diamètre d'une cellule nerveuse est plus faible, les nœuds de Ranvier sont plus proches ; l'anesthésique doit donc diffuser sur une plus courte distance pour inhiber le nombre de nœuds suffisant, et le blocage est plus facile. Les premières fibres nerveuses bloquées sont donc les fibres de type C, de petit diamètre et amyéliniques, suivies des fibres Aδ myélinisées mais de faible diamètre, et enfin les fibres Aα, Aβ et Aγ. Par conséquent, les anesthésiques locaux entraînent une inhibition nerveuse selon la chronologie suivante : système nerveux autonome, nociception, perception thermique, toucher, proprioception et fonctions motrices. La récupération se fait dans l'ordre inverse. Le blocage des messages nerveux de type orthosympathique est utile puisque celui-ci participe au développement du stress chirurgical, qui amplifie et entretient les phénomènes douloureux.

PHARMACOCINÉTIQUE

ABSORPTION

Un anesthésique local administré par voie topique est dissous dans le film lacrymal à hauteur du contenu du lac lacrymal, l'excédent étant éliminé par trop-plein. Chez l'homme, le lac lacrymal contient 7 à 10 µl et peut aller jusqu'à 25 à 30 µl avant écoulement par trop-plein. Puisque le volume d'une goutte représente 50 µl, l'administration simultanée de deux gouttes ne présente pas d'intérêt, puisque le lac lacrymal est comblé dès la première goutte. La quantité d'anesthésique local absorbée par la cornée et la conjonctive dépend de sa capacité de diffuser au sein de ces tissus et du temps passé dans le cul-de-sac lacrymal (qui varie selon le drainage par les voies lacrymales, l'affinité aux protéines et la métabolisation par les enzymes contenues dans les larmes).

La cornée représente une barrière trilaminaire dont chaque couche possède des affinités variables aux différents degrés d'ionisation des anesthésiques locaux. L'épithélium cornéen laisse passer facilement les agents anesthésiques liposolubles et freine la forme ionisée. Pour faciliter le passage de cette première barrière, il est possible d'ajouter à la préparation des conservateurs altérant l'épithélium, d'autant plus efficaces lors de sécheresse oculaire, ou, au contraire, de fixer le pH de la solution, au moyen d'un « tampon », de façon à ce que le ratio des formes ionisées et non ionisées soit favorable. La diffusion au sein du stroma est ensuite favorisée par le caractère hydrophobe de la molécule, et enfin l'endothélium bloque la diffusion des molécules de haut poids moléculaire. Cela explique la nécessité pour les anesthésiques locaux topiques de posséder des propriétés amphiphiles.

DISTRIBUTION

La diffusion par voie topique se fait de deux manières : une partie est drainée par les voies d'évacuation de l'appareil lacrymal pour être ensuite majoritairement absorbée au niveau de la muqueuse nasale et passer dans la circulation générale. L'autre partie diffuse passivement à travers la cornée, la sclère et la conjonctive, et sa force de diffusion dépend du gradient de concentration entre le film lacrymal précornéen et l'épithélium. Cette force de diffusion est directement proportionnelle à la concentration en anesthésique dans le film lacrymal (fig. 24-1).

La durée d'action d'un anesthésique topique étant proportionnelle au temps de liaison avec ses récepteurs neuronaux, elle dépend de la structure chimique de la molécule, de la quantité administrée et de la balance entre l'absorption et l'élimination. La vitesse de diffusion des anesthésiques injectables au sein des tissus est fonction de la vasomotricité locale, des propriétés de la molécule et de sa concentration. Cette dernière dépend de la quantité injectée, des caractéristiques physicochimiques de la substance, du site d'injection et de l'adjonction ou non de vasoconstricteur. L'administration topique d'une goutte de chlorhydrate d'oxybuprocaïne 0,4 % induit une anesthésie locale dans un délai inférieur à une minute. L'anesthésie de la cornée atteint un pic d'action autour de la 15e minute après administration avant de décroître en intensité durant les 45 minutes suivantes. Par ailleurs, l'anesthésie se prolonge entre 20 et 60 minutes en fonction des individus.

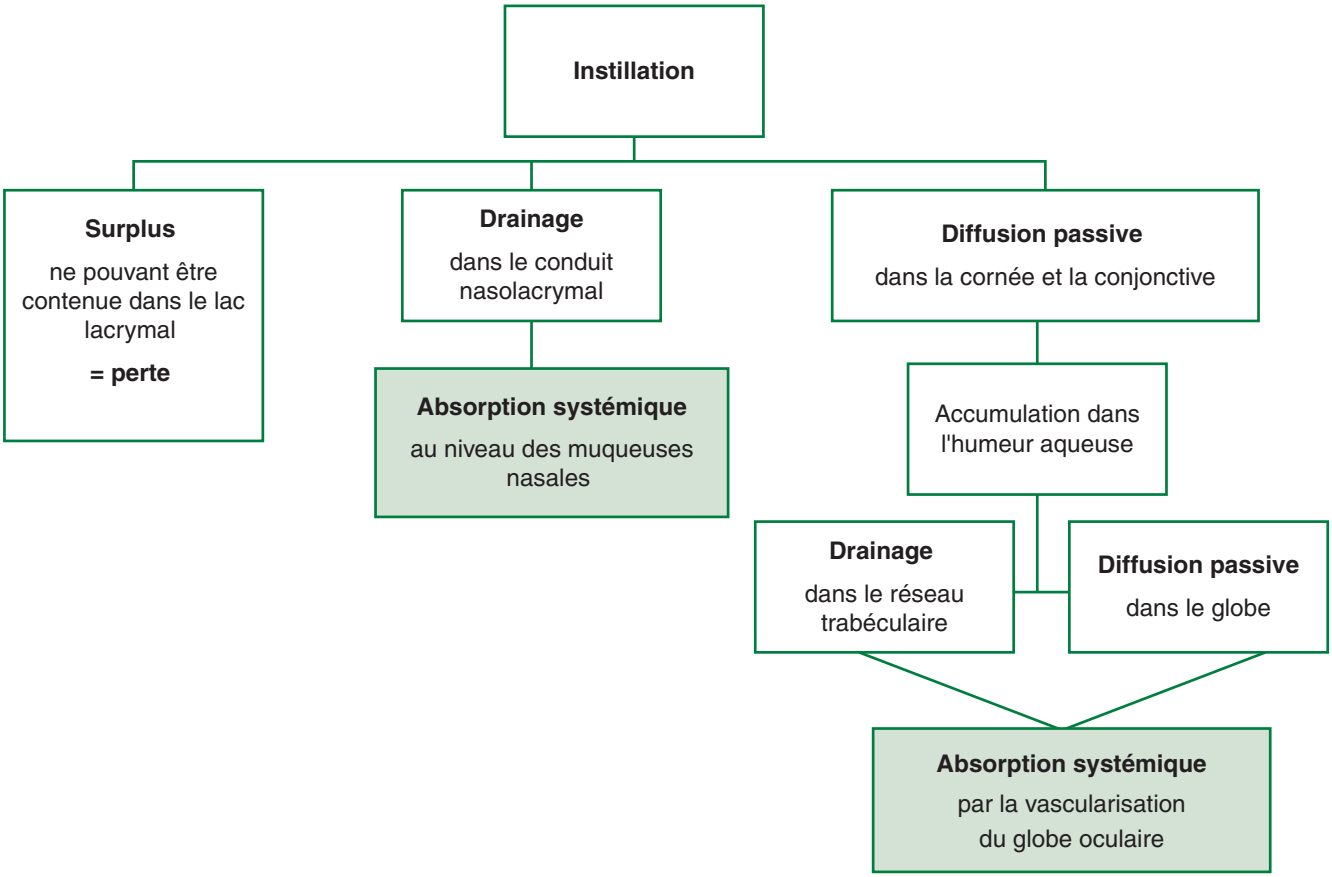


Fig. 24-1 ***Distribution des anesthésiques locaux administrés par voie topique.***

Que la voie d'administration soit topique ou injectable, les anesthésiques locaux sont progressivement drainés du site d'administration vers la circulation générale. Par cette voie, ils ne subissent pas de premier passage hépatique. Une fois dans la circulation générale, une fraction d'anesthésique se lie aux protéines plasmatiques et une autre fraction reste libre, à l'origine du risque de toxicité systémique favorisée par l'acidose, l'hypercapnie, l'insuffisance hépatocellulaire et la dénutrition. Concernant l'utilisation du gel de lidocaïne, plus le gel est laissé en place longtemps, plus la concentration intracamérulaire en lidocaïne augmente. Cependant, cette concentration intracamérulaire n'est pas corrélée au niveau d'anesthésie obtenu. Un temps d'application supérieur à 10 minutes n'améliore pas la qualité de l'anesthésie peropératoire [1].

MÉTABOLISME

Les amino-esters subissent une hydrolyse par des estérases plasmatiques et tissulaires, dont certaines sont présentes au sein des tissus de l'œil. Les amino-amides, en revanche, sont métabolisés uniquement dans le foie, par des réactions de conjugaison faisant intervenir les enzymes de la famille du cytochrome P450. La coupure de la liaison amide est plus lente pour les dérivés PPX, et cela est d'autant plus marqué que la chaîne alkyl portée par le cycle pipéridine est longue (1 carbone pour la mépivacaïne, 3 carbones pour la ropivacaïne et 4 carbones pour la bupivacaïne). Une faible part des anesthésiques locaux administrés est éliminée sous forme active par voie urinaire. Chez l'homme, on estime que cette clairance urinaire représente moins de 2 % de la quantité administrée pour la lidocaïne, 5 % pour la bupivacaïne et plus de 10 % pour la mépivacaïne. Les métabolites sont tous éliminés par voie urinaire.

Tableau 24-2 – Temps de demi-vie des anesthésiques locaux.

Anesthésique local	Demi-vie (minutes)
Prilocaïne	90
Lidocaïne	90
Mépivacaïne	115
Bupivacaïne	210

TEMPS DE DEMI-VIE PLASMATIQUE

Le temps de demi-vie plasmatique est variable en fonction de l'anesthésique local. Cette donnée n'informe pas sur la durée d'action de l'anesthésie locale, mais permet d'évaluer le risque d'accumulation lorsqu'on souhaite renouveler l'administration. Les amino-amides nécessitant une métabolisation hépatique, leur demi-vie plasmatique est globalement plus élevée que celle des amino-esters (tableau 24-2).

■ PROPRIÉTÉS

INFLUENCE SUR LA CICATRISATION

Les avis sur l'influence des anesthésiques locaux sur la cicatrisation tissulaire ne sont pas unanimes. L'infiltration de lévobupivacaïne le long d'une incision cutanée favoriserait la cicatrisation tissulaire sur des modèles animaux [2]. D'autres études mettent en évidence l'absence d'influence des anesthésiques locaux sur la cicatrisation [3]. La lidocaïne et la bupivacaïne inhibent la prolifération des cellules souches mésenchymateuses

in vitro [4] et réduisent la production de collagène avec un effet pro-inflammatoire sur le modèle animal [5], induisant un potentiel retard de cicatrisation. Les anesthésiques locaux pourraient altérer la cicatrisation cornéenne [6].

ACTIVITÉ ANTIMICROBIENNE

Les anesthésiques locaux possèdent une activité antibactérienne et antifongique in vitro aux concentrations habituelles (bupivacaïne de 0,125 % à 0,75 %, lidocaïne de 1 % à 5 %). Celle-ci augmente avec la concentration en anesthésique, le temps d'exposition et la température. Elle varie aussi en fonction de la molécule anesthésique, avec une activité supérieure de la bupivacaïne et de la lidocaïne à celle de la ropivacaïne. L'activité antibactérienne ne semble en revanche pas équivalente pour tous les anesthésiques locaux. L'activité antimicrobienne des anesthésiques locaux topiques a été analysée sur les souches bactériennes les plus couramment isolées lors d'un ulcère cornéen [7] (tableau 24-3). Une modification de la perméabilité membranaire des micro-organismes responsable de la lyse cellulaire pourrait expliquer cette propriété antibactérienne.

■ FACTEURS INFLUENÇANT L'ACTIVITÉ DES ANESTHÉSIQUES LOCAUX

DEGRÉ D'IONISATION

Chaque anesthésique local possède une constante de dissociation propre (Ka) déterminant la proportion de molécules sous forme ionisée (BH^+) et non ionisée (B) dans une solution de pH donné. Le pKa des anesthésiques locaux varie de 7,7 pour la mépivacaïne à 8,9 pour la procaïne. Lorsque la solution anesthésique est administrée, son pH s'équilibre rapidement avec celui du milieu extracellulaire. Or, le pH physiologique plasmatique et lacrymal est en moyenne de 7,4 ; la forme ionisée (BH^+) est donc majoritaire. Pour un anesthésique donné, lorsque le pH du milieu diminue, la proportion de molécules sous forme neutre (B) diminue. C'est pourquoi l'anesthésie locale est moins efficace en contexte inflammatoire ou infectieux, responsable d'une acidification du milieu local.

LIPOSOLUBILITÉ

La bonne liposolubilité d'un agent anesthésique diminue son délai d'action. En effet, plus la molécule est lipophile, plus son passage à travers la membrane plasmatique de la cellule nerveuse est facile et, par là même, son accès au site de fixation sur les canaux sodiques « voltage-dépendants ». De plus, pour les médicaments administrés sous forme de collyre, la liposolubilité facilite aussi le passage de l'épithélium cornéen. Par ailleurs, plus la molécule est hydrophobe, plus sa diffusion est grande et son élimination faible, ce qui signifie une augmentation de la puissance et de la durée d'action de l'anesthésique.

FORCE DE LIAISON AUX PROTÉINES

Un agent anesthésique possédant une haute affinité pour la protéine intracellulaire des canaux sodiques possède une durée d'action prolongée. Les amino-amides sont fortement liés aux protéines grâce à leur liposolubilité marquée, ce qui leur confère une durée d'action plus longue que les amino-esters, qui possèdent les caractéristiques inverses. Au sein de la famille des amino-esters, on peut citer la tétracaïne qui possède une force de liaison 13 fois supérieure à celle de la procaïne et ainsi une durée d'action 3 à 7 fois plus longue.

VASOMOTRICITÉ

La majorité des anesthésiques locaux induisent une vasodilatation locale qui présente trois inconvénients : premièrement, elle favorise la diffusion du produit hors du site d'administration et, par conséquent, la baisse de concentration locale, ce qui diminue l'efficacité ; deuxièmement, elle entraîne une diffusion plus rapide de l'anesthésique local vers la circulation générale, majorant le risque de toxicité ; enfin, elle favorise un potentiel saignement susceptible de gêner l'opérateur.

■ STABILITÉ

Les anesthésiques locaux sont en général commercialisés sous forme de sels hydrosolubles. Les chlorhydrates sont préparés par salification au moyen d'acide chlorhydrique, acide fort. Ce sont habituellement des sels acides. Les anesthésiques locaux possèdent une très bonne stabilité à température ambiante, soit entre 15 et 30 °C. On considère que tout changement d'aspect, tel que la présence de précipité, un changement de couleur ou une turbidité, peut être le signe d'une dégradation physico-chimique du médicament. En revanche, aucune donnée n'est disponible au sujet de la stabilité des mélanges d'anesthésiques. Il est donc conseillé de jeter ces préparations après usage, d'autant plus que le risque de contamination microbienne est majoré lors d'un mélange.

Toxicité

■ TOXICITÉ LOCALE

TOXICITÉ LOCALE DES ANESTHÉSIQUES LOCAUX PAR VOIE INJECTABLE

L'injection accidentelle d'anesthésique local dans un muscle oculomoteur peut être responsable d'une parésie oculomotrice avec diplopie. Cette myotoxicité est réversible d'autant plus rapidement que la demi-vie d'élimination du produit est courte. De très rares cas de parésie permanente ont été décrits avec la bupivacaïne [8]. Le mécanisme à l'origine de cette toxicité impliquerait une altération du métabolisme énergétique mitochondrial et la perturbation de l'homéostasie calcique musculaire. L'injection péribulbaire d'anesthésique local

Tableau 24-3 – Concentration minimale inhibitrice de trois anesthésiques locaux sur quatre souches bactériennes.

	Staphylococcus aureus	*Pseudomonas aeruginosa*	*Streptococcus pneumoniae*	*Staphylococcus epidermidis*
Proparacaïne 0,5 %	Non testé	Non testé	Non testé	2,5 mg/ml
Tétracaïne 1 %	[0,625–1,25] mg/ml			
Oxybuprocaïne 0,4 %	[1–2] mg/ml			

est susceptible de modifier la pression intraoculaire (PIO) et le flux sanguin oculaire pulsatile. L'augmentation de la PIO suite à une anesthésie injectable péribulbaire, rétrobulbaire ou sous-conjonctivale peut être significative, mais elle est transitoire et spontanément résolutive. On peut observer une diminution significative du flux sanguin oculaire pulsatile, à l'exception de l'administration d'anesthésique local par voie sous-conjonctivale [9]. Ces variations hémodynamiques seraient secondaires à la compression de la vascularisation péribulbaire et rétrobulbaire par effet volume. Les propriétés vasomotrices intrinsèques des anesthésiques locaux semblent également être impliquées [10]. À concentration équivalente, la ropivacaïne entraîne une baisse plus importante du flux sanguin pulsatile que la bupivacaïne dont les propriétés vasoconstrictrices sont inférieures à celles de la ropivacaïne.

TOXICITÉ LOCALE DES ANESTHÉSIQUES LOCAUX PAR VOIE TOPIQUE

Des cas de kératite toxique ont été décrits par dégradation des desmosomes et du cytosquelette inhibant la migration épithéliale [4]. Il s'agit de kératite punctiforme avec ulcérations superficielles chroniques pouvant se compliquer d'une kératite infectieuse secondaire. Par ailleurs, les anesthésiques locaux peuvent retarder la cicatrisation de lésions cornéennes préexistantes. La proparacaïne induit une déstabilisation du film lacrymal précornéen. On observe l'apparition d'œdème cornéen stromal, de plis de la membrane de Descemet, d'anneau immunitaire de Wessely (dépôts de complexes immuns au sein du stroma) et la destruction de cellules endothéliales. Enfin, les anesthésiques locaux peuvent induire une réaction d'hypersensibilité locale, en particulier les amino-esters.

TOXICITÉ SYSTÉMIQUE

Les effets indésirables systémiques secondaires à l'usage d'anesthésiques locaux sont observés lors de surdosage. Le plus souvent, cela a lieu lors d'injection intraveineuse accidentelle (signes immédiats d'intoxication) et parfois lorsque la dose administrée est trop élevée et que la diffusion dans la circulation générale est rapide (signes différés d'intoxication) [5]. Les anesthésiques locaux induisent une dépression cardiaque par leurs propriétés inotrope, chronotrope et dromotrope négatives. La baisse de contractilité myocardique, la bradycardie et la diminution de conduction sont à l'origine d'une dégradation du débit cardiaque. La diminution de la fréquence cardiaque est proportionnelle à la concentration plasmatique en anesthésique local dans le cas de la procaïne, de la lidocaïne, de la mépivacaïne et de la bupivacaïne. Le pouvoir chronotrope négatif de ces anesthésiques est proportionnel à leur puissance, ce qui les classe par ordre décroissant dans l'ordre suivant : bupivacaïne > lidocaïne > mépivacaïne > procaïne [11]. Par ailleurs, ces agents (en particulier la bupivacaïne et la ropivacaïne) sont pro-arythmogènes, responsables de potentiels troubles du rythme ventriculaires de type tachycardie ventriculaire, torsade de pointes ou bradycardie extrême, suivis de fibrillations ventriculaires ou d'asystolie parfois réfractaires.

Les anesthésiques locaux agissent également sur le système vasculaire par leurs propriétés vasomotrices. Lorsque leur concentration plasmatique est faible, ils induisent une vasoconstriction périphérique, alors qu'à forte concentration, une vasodilatation se met en place. Par conséquent, si la concentration plasmatique de l'anesthésique local est élevée, la vasodilatation périphérique s'ajoute à la baisse du débit cardiaque pour engendrer un état d'hypotension, pouvant aller jusqu'au choc hypotensif.

Lorsqu'ils passent dans la circulation générale, les anesthésiques locaux présentent une action sur le système nerveux central. Les effets observés dépendent de la concentration plasmatique en anesthésique local. Pour des concentrations plasmatiques faibles, comprises entre 2 et 4 µg/ml, les effets sont mineurs et se limitent à des troubles de l'accommodation et des vertiges. Par ailleurs, à faible concentration, les anesthésiques locaux possèdent des propriétés antiépileptiques. Au-delà de 8 µg/ml, on observe des signes d'excitation secondaires au blocage préférentiel d'aires cérébrales inhibitrices. Les signes cliniques neurologiques peuvent associer agitation, syndrome confusionnel avec désorientation spatiotemporelle, logorrhée, tremblements, myoclonies pouvant évoluer vers des crises convulsives tonicocloniques généralisées. Ce toxidrome est souvent précédé d'une dysgueusie avec goût métallique dans la bouche et paresthésies péribuccales pathognomoniques d'une intoxication aux anesthésiques locaux. Lorsqu'une concentration plasmatique supérieure à 10 µg/ml est atteinte, les anesthésiques locaux ont alors une action centrale inhibitrice à l'origine d'un état de coma et d'une dépression cardiovasculaire et respiratoire pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire [12]. Le traitement de référence de l'intoxication systémique aux anesthésiques locaux repose sur l'administration d'émulsion lipidique à 20 % par voie intraveineuse, dont l'action est variable en fonction de la liposolubilité de l'anesthésique local en cause [13].

Les réactions allergiques sont plus fréquentes avec les amino-esters qu'avec les amino-amides. Ces réactions restent peu fréquentes et sont en général des réactions d'hypersensibilité retardée. Les signes cliniques peuvent être locaux ou généraux, allant jusqu'à l'apparition d'un choc anaphylactique, ce dernier étant observé principalement avec les dérivés amino-esters. De rares réactions allergiques aux amino-amides sont rapportées. Entre 1996 et 2016, le réseau français de pharmacovigilance a recensé 26 cas de réactions allergiques à la lidocaïne, parmi lesquelles une majorité de réactions cutanées immédiates (urticaire, prurit, érythème), un choc anaphylactique et un bronchospasme. Ces sujets répondaient positivement aux tests d'intradermoréaction et de provocation ; ceux-ci peuvent donc être utiles à mettre en place en cas de doute. On note aussi que les réactions croisées entre les différentes molécules anesthésiques sont possibles [14].

Produits adjuvants

HYALURONIDASE

La hyaluronidase est une enzyme qui a la propriété d'hydrolyser l'acide hyaluronique, diminuant ainsi la viscosité des tissus et des liquides qui en renferment. Elle assure donc une meilleure diffusion des anesthésiques locaux à travers les tissus, assortie d'une efficacité augmentée, d'un délai d'action raccourci et d'une zone anesthésiée plus étendue. Cependant, cela ne doit pas autoriser une baisse de précision lors de la réalisation d'anesthésie locale ou locorégionale, puisque les fascias restent imperméables à la diffusion de l'anesthésique local, même en présence de hyaluronidase. Lors de bloc péribulbaire ou rétrobulbaire, l'adjonction de hyaluronidase dans la solution anesthésique permet d'augmenter l'efficacité de l'anesthésie locale, pour un volume et une technique identiques. Son utilisation permet ainsi de limiter le volume nécessaire pour une efficacité anesthésique similaire tout en réduisant le

risque de myotoxicité et d'altération du flux sanguin oculaire pulsatile. Il existe un risque de réaction allergique à ce produit caractérisé par un œdème orbitaire et une augmentation de la PIO [15].

Par ailleurs, la hyaluronidase était initialement extraite de testicules de boucs et la crainte de transmission de pathogènes à agents non conventionnels comme les prions a entraîné son retrait du marché en France en 2001. La hyaluronidase recombinante est aujourd'hui utilisée, mais son un coût est élevé. La concentration en hyaluronidase recommandée reste un sujet controversé, avec des dosages proposés allant de 3,75 à 300 UI/ml en fonction des études. Les solutions utilisées en pratique courante possèdent souvent des concentrations entre 20 et 25 UI/ml, sans aucune preuve expérimentale de l'intérêt de ces dosages.

BICARBONATE

Il est possible d'augmenter le pH de la solution anesthésique en ajoutant du bicarbonate de soude, permettant non seulement d'augmenter l'efficacité de l'anesthésie locale, mais aussi de réduire l'intensité de la douleur liée à l'injection du produit [16].

ADRÉNALINE

L'ajout de molécules vasoconstrictrices aux collyres anesthésiques, en particulier l'adrénaline [6], permet non seulement de prolonger la durée d'action de l'anesthésique local, mais aussi de réduire le pic de concentration plasmatique. En revanche, cela n'augmente pas le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale. Par ailleurs, la vasoconstriction locale présente l'avantage de limiter les saignements. Les solutions d'anesthésiques injectables adrénalinées présentent habituellement une concentration d'adrénaline de 1 pour 200 000, soit 5 µg/ml. Lorsque la zone concernée possède peu ou pas de vascularisation collatérale, l'usage d'une solution d'anesthésique local adrénalinée peut être à l'origine d'une nécrose ischémique [17]. Le passage dans la circulation générale d'adrénaline peut être à l'origine d'arythmies cardiaques. Il faut donc être particulièrement attentif à ne pas réaliser d'administration intraveineuse accidentelle lorsque l'on utilise une solution d'anesthésique local adrénalinée [18].

BIBLIOGRAPHIE

Les références peuvent être consultées en ligne à l'adresse suivante : http://www.em-consulte.com/e-complement/477020.

Bibliographie

[1] Kwok A, Lai T, Lee V, et al. Effect of application duration of 2 % lidocaine jelly on aqueous lidocaine concentration for topical anesthesia in cataract surgery. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2006;244(9):1096–100.
[2] Zeren S, Kesici S, Kesici U, et al. Effects of levobupivacaine on wound healing. Anesth Analg 2013;116(2):495–9.
[3] Waite A, Gilliver SC, Masterson GR, et al. Clinically relevant doses of lidocaine and bupivacaine do not impair cutaneous wound healing in mice. Brit J Ophthalmol 2010;104(6):768–73.
[4] Watkins R, Beigi B, Yates M, et al. Intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow after retrobulbar and peribulbar anaesthesia. Brit J Ophthalmol 2001;85(7):796–8.
[5] Yagci A, Bozkurt B, Egrilmez S, et al. Topical anesthetic abuse keratopathy : a commonly overlooked health care problem. Cornea 2011;30(5):571–5.
[6] Lucchinetti E, Awad A, Rahman M, et al. Antiproliferative effects of local anesthetics on mesenchymal stem cells : potential implications for tumor spreading and wound healing. Anesthesiology 2012;116(4):841–56.
[7] Hanci V, Hakimoglu S, Özaçmak H, et al. Comparison of the effects of bupivacaine, lidocaïne, and tramadol infiltration on wound healing in rats. Rev Bras Anest 2012;62(6):799–810.
[8] Tappeiner C, Flueckiger F, Boehnke M, et al. Effect of topical anesthetic agents and ethanol on corneoepithelial wound healing in an ex vivo whole-globe porcine model. JCataract Refrac Surg 2012;38(3):519–24.
[9] Pelosini L, Treffene S, Hollick E. Antibacterial activity of preservative-free topical anesthetic drops in current use in ophthalmology departments. Cornea 2009;28(1):58–61.
[10] Hamilton RC. A discourse on the complications of retrobulbar and peribulbar blockade. Can J Ophthalmol 2000;35:363–72.
[11] Debien B, Perez JP. Toxicité aiguë à la ropivacaïne : savoir arrêter une anesthésie locale. AFAR 2004;23:658–63.
[12] Satoh H. Comparison of the chronotropic responses to local anesthetics (procaine, lidocaine, prilocaine, mepivacaine and bupivacaine) of the canine sinus node in situ. Jap J Pharmacol 1981;31(1):85–93.
[13] Mazoit JX. Anesthésiques locaux et blocs périphériques. AFAR 2006;25:113–6.
[14] Aumeier C, Kasdorf B, Gruber M, et al. Lipid emulsion pretreatment has different effects on mepivacaine and bupivacaine cardiac toxicity in an isolated rat heart model. Brit J Anaesth 2014;112(4):735–41.
[15] Fuzier R, Lapeyre-Mestre M. Réactions allergiques immédiates et retardées aux anesthésiques locaux amides : caractéristiques cliniques et tests cutanés. AFAR 2009. 28S(S11-S13.
[16] Delare L, Zeyen T, Foets B, et al. Allergic reaction to hyaluronidase after retrobulbar anaesthesia : a case series and review. Int Ophthalmol 2009;29:521e8.
[17] Zahl K, Jordan A, McGroarty J, et al. pH-Adjusted bupivacaine and hyaluronidase for peribulbar block. Anesthesiology 1990;72:230e2.
[18] Yacoubi S, Knani L. Nécrose cutanée palpébrale secondaire à une injection de xylocaïne adrénalinée : à propos de 4 cas. J Fr Ophtalmol 2008;31(1):223.

Chapitre 25

Agents photosensibilisants pour la photothérapie

25.1. Agents photosensibilisants pour le traitement des pathologies cornéennes

D. Touboul

Définition

Un agent photosensibilisant utilisé à des fins thérapeutiques peut se définir comme un chromophore capable d'interagir avec la lumière pour induire ou catalyser une réaction chimique aboutissant à un effet thérapeutique.

Mécanisme d'action

Les molécules candidates sont des chromophores qui, par nature, présentent un radical capable de capter l'énergie d'un photon pour passer d'un état atomique basal à un état atomique excité. L'état excité, restant instable et réactif, induit une désexcitation plus ou moins immédiate, appelée fluorescence ou phosphorescence, durant laquelle l'énergie photonique est restituée par l'émission d'un photon de moindre énergie qui peut, également, interagir avec d'autres molécules de l'environnement immédiat. Le comportement d'un chromophore est caractérisé par un spectre d'absorption et d'émission. L'émission est toujours décalée vers les plus grandes longueurs d'ondes.

La désexcitation du chromophore induit une luminescence, mais parfois également un état intermédiaire dit de «triplet» dont l'interaction avec le dioxygène aboutit à des espèces réactives de l'oxygène (*reactive oxygen species* [ROS]) comme l'oxygène singulet, qui entraîne l'oxydation des protéines, lipides et acide nucléique. La session d'électrons par le chromophore à l'état de triplet permet aussi la formation de radicaux libres dans l'environnement immédiat. Ils participent alors à des réactions d'oxydoréduction et sont capables d'entraîner des liaisons covalentes ou pontages moléculaires (*cross-linking*). L'ensemble de ces réactions sont à l'origine de l'effet dit photosensibilisant. Le terme de photothérapie dynamique (PDT) est souvent utilisé lorsque l'interaction peut se prolonger dans le temps [1].

L'exemple de chromophore le plus connu en ophtalmologie est la fluorescéine, dont le spectre d'absorption se situe dans le bleu et le violet, et dont le spectre de réémission se situe dans le vert. Ce chromophore n'est pas photosensibilisant car il ne permet que la visualisation des molécules en affinité avec lui (c'est un colorant), telles que le collagène cornéen; il ne catalyse pas de réaction chimique particulière. En revanche, certains chromophores sont également photosensibilisants car ils ont la capacité d'induire des réactions chimiques et la libération de radicaux libres hyperactifs pouvant interagir avec leur environnement immédiat. Ces molécules photosensiblisantes sont également en partie dépendantes de la concentration locale en oxygène qui peut capter les électrons instables de la molécule photosensibilisée, libérant un dioxygène activé très réactif dans le milieu (oxygène singulet). Cette voie est observable par une émission de lumière infrarouge au lieu de la désexcitation de l'oxygène singulet. Il existe aussi une voie «anaérobie», sans intervention de l'oxygène, qui consiste à interagir avec des radicaux donneurs d'électrons (les groupes aminés par exemple) présents dans le milieu hébergeant la réaction. Enfin, on dit que les molécules photosensibilisantes subissent un «blanchiment» progressif lors de la réaction, dépendant de la biodisponibilité de la lumière et de la molécule au site d'interaction [2].

© 2023, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Molécules photosensibilisantes pour la cornée

Les molécules concernées par leurs propriétés photosensibilisantes en ophtalmologie sont peu nombreuses et essentiellement représentées par des composés aromatiques polycycliques. La riboflavine (vitamine B_2, orange et hydrosoluble), le rose Bengale (colorant vital dérivé de la fluorescéine, rose et hydrosoluble), la vertéporfine (commercialisée sous de nom de Visudyne®) et la taurine hydrosoluble sont utilisés dans divers domaines de la médecine pour le pontage du collagène, la lutte contre les micro-organismes et l'occlusion sélective des néovaisseaux.

Les modalités d'administration diffèrent en fonction de la cible dans la cornée. Les agents de photoréticulation ou les anti-infectieux sont administrés par voie locale soit après ablation de l'épithélium, soit par voie transépithéliale. Pour la PDT des néovaisseaux cornéens, l'administration se fait par voie intraveineuse. Dans tous les cas, il existe une séquence temporelle associant un temps de diffusion, puis un temps d'excitation à l'aide d'une lampe flash ou d'une lumière monochromatique peu focalisée (fig. 25-1), de longueur d'onde optimisée sur le pic d'absorption du chromophore.

La figure 25-2 illustre la fluorescence observée lors d'un *cross-linking* cornéen réalisé avec la riboflavine. Le tableau 25-1 résume les principales propriétés physicochimiques des photosensibilisants évoqués.

Le délai entre l'imprégnation et l'exposition à la lumière est capital. La biodisponibilité de la molécule photoréactive et de l'oxygène au niveau de la cible est également importante. La perméabilité épithéliale et l'adjonction de macromolécules de dextran permettent d'ajuster les conditions d'imprégnation.

Enfin, le seuil de toxicité de la réaction et le l'irradiation ne doit pas être dépassé. L'irradiance choisie (puissance par unité



Fig. 25-1 ***Exemples de sources lumineuses utilisées pour obtenir un effet photosensibilisant en pratique clinique.***
Lampe UV-A 375 nm (Horus pharma®) pour le *cross-linking* (CXL ; à droite) ; laser IR 689 nm (Quantel®) pour la photothérapie dynamique (à gauche).
Source : fabricants.

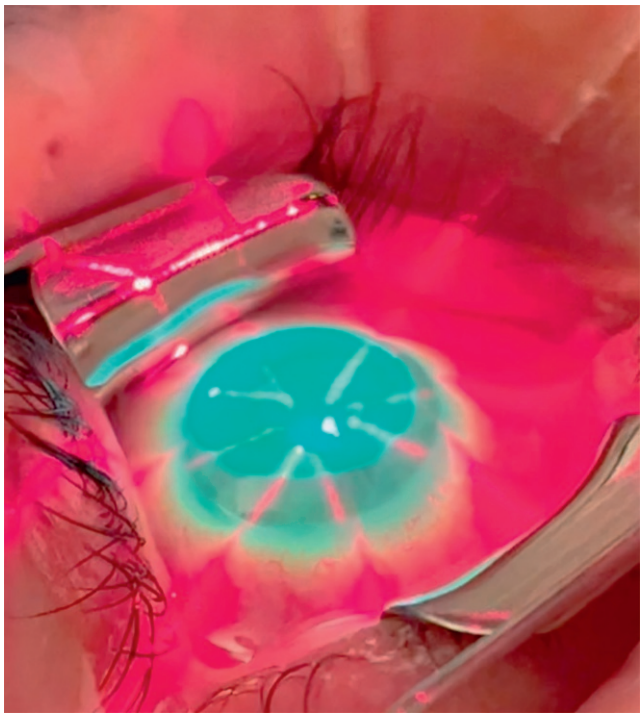
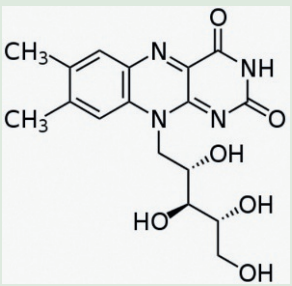


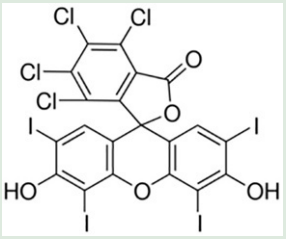
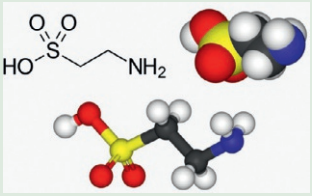
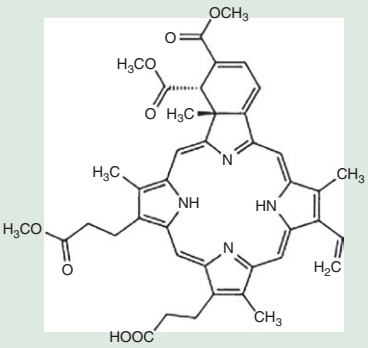
Fig. 25-2 ***Illustration montrant la fluorescence en vert de la riboflavine excitée par les UV-A pendant une procédure de cross-linking (CXL).***
Le patient perçoit une lumière bleutée qui correspond à la fluorescence des couches de collagène les plus profondes.
Source : Centre national de référence du kératocône, CHU de Bordeaux.

Tableau 25-1 – Formules moléculaires et propriétés photochimiques des principaux photosensibilisants utilisés en thérapie des pathologies cornéennes.

Photosensibilisants	Formules moléculaires	Longueurs d'ondes d'excitation	Longueurs d'ondes d'émission
Riboflavine		375 nm (UV-A)	525 nm (vert)

(*Suite*)

Tableau 25-1 – Suite.

Photosensibilisants	Formules moléculaires	Longueurs d'ondes d'excitation	Longueurs d'ondes d'émission
Rose Bengale		532 nm	575 nm (orangé)
Taurine hydrosoluble		755 nm	Infrarouge (invisible)
Vertéporfine		650 nm	Infrarouge (invisible)

de surface) doit être compatible avec la protection des structures sous-jacentes comme le cristallin, l'iris et la rétine. Le phénomène de blanchiment doit être pris en compte pour la sécurité de l'irradiation. En particulier, l'endothélium cornéen et les cellules souches limbiques doivent être protégés à l'égard de l'effet cytotoxique des UV-A. Pour les produits injectés en intraveineux, le risque de photosensibilisation cutanée et rétinienne impose des règles strictes de protection oculaire et cutanée post-injection [3].

Applications en ophtalmologie

Les indications thérapeutiques pour la cornée sont les suivantes :

- photoréticulation du collagène cornéen ou *corneal collagen cross-linking* (CXL) pour les ectasies cornéennes ;
- traitement adjuvant des infections cornéennes ;
- photo-occlusion des néovaisseaux cornéens.

En pratique, le CXL pour ectasie cornéenne évolutive est de loin la procédure la plus pratiquée. Elle consiste à stabiliser le kératocône du sujet jeune (15 à 25 ans), l'ectasie post-laser Excimer et la dégénérescence marginale pellucide [4–6]. La riboflavine 1 % est la molécule actuellement dominante pour le CXL. Cependant, certains se tournent vers le rose Bengale (RB), peut-être en association avec la riboflavine pour optimiser la réaction de pontage du collagène. Une toxicité réduite du RB serait de nature à concurrencer l'usage répandu de la riboflavine, mais des études sont nécessaires pour en apporter la démonstration [7, 8]. La taurine hydrosoluble, excitable par les infrarouges (IR), a également été proposée pour limiter la toxicité des UV-A sur l'endothélium [9].

La libération de radicaux libres hyperactifs produit la formation de liaisons covalentes entre les molécules de collagène ou avec les protéoglycanes, à l'origine des effets bénéfiques pour le kératocône, mais ce stress oxydant induit aussi une apoptose de proximité qui entraîne un renouvellement de la population des kératocytes et des nerfs cornéens superficiels sur une période de 6 à 12 mois. Un des effets bénéfiques de ces radicaux libres est aussi de détruire certains agents pathogènes bactériens, mycotiques ou amibiens, tout en limitant la collagénolyse induite par l'inflammation. Les procédures PACK-CXL (*photoactivated chromophore for keratitis – cross-linking*) ont ainsi été développées ces dernières années. La difficulté pour les infections est d'adapter l'irradiance, au cas par cas, à la biodisponibilité de l'agent photosensibilisant et à la volumétrie de l'infection. Alors que l'indication du CXL est à présent bien codifiée pour les ectasies, celle du PACK-CXL reste controversée [10–12].

Enfin, concernant la lutte contre les néovaisseaux cornéens par PDT, l'indication reste marginale et hors autorisation de mise sur le marché (AMM) en France. Son efficacité est limitée à des territoires cornéens peu étendus et plutôt superficiels. Typiquement, il s'agit de pathologies herpétiques récidivantes et résistantes aux autres approches, ou de kératopathies lipidiques issues d'un tronc vasculaire bien individualisable. Son intérêt pour la cornée reste également controversé [13].

Conclusion

Les agents photosensibilisants sont des outils thérapeutiques en plein essor pour les pathologies cornéennes. Ils peuvent contribuer à lutter contre les agressions mécaniques, infectieuses et les proliférations vasculaires de manière mini-invasive. Ils sont ainsi capables de limiter le recours à des gestes chirurgicaux ou bien peuvent en devenir les adjuvants synergiques.

25.2 VERTÉPORFINE (VISUDYNE®) POUR PHOTOTHÉRAPIE DU SEGMENT POSTÉRIEUR

C. Favard

La vertéporfine est un agent photosensibilisant mis au point pour traiter par photothérapie dynamique (PDT) au laser les néovaisseaux choroïdiens de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) dans le but de les occlure.

Chimie

La vertéporfine (fig. 25-3) est une chlorine hydrophobe et un photosensibilisateur de 2e génération avec un pic d'absorption à 689 nm [14]. Son principal composé actif est un dérivé monoacide de la benzoporphyrine (BPD-MA) qui est un mélange de deux stéréo-isomères, le BPD-MAC et le BPD-MAD, d'activité équivalente avec pic d'absorption dans l'infrarouge à 710 nm.

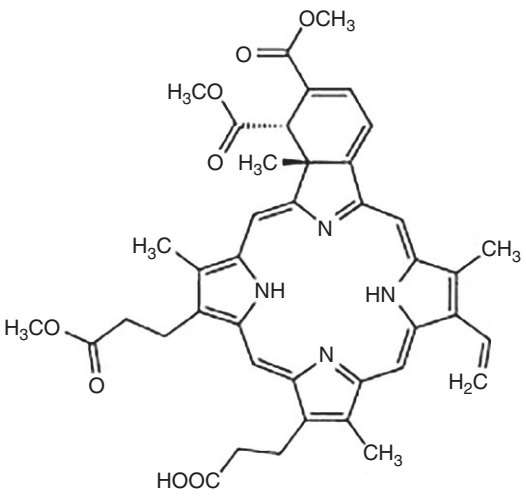


Fig. 25-3 ***Structure de la vertéporfine.***

La vertéporfine est inactive et donc non toxique pour les tissus si elle n'est pas photo-activée.

Mode d'action

Sous irradiation par laser infrarouge (689 nm), la vertéporfine photo-activée libère un radical d'oxygène singulet hautement réactif. Ce radical toxique, de très courte durée d'action, interagit avec les molécules des membranes cellulaires, l'ADN, les protéines et les mitochondries en entraînant des altérations des structures du tissu environnant dans un rayon de 15 µm [15, 16]. Les altérations induites par l'oxygène singulet entraînent la mort cellulaire par nécrose ou apoptose (fig. 25-4).

Pour optimiser la biodisponibilité de la vertéporfine dans les cellules, la molécule a été formulée dans des liposomes. Après perfusion intraveineuse, la formulation liposomale se lie aux lipoprotéines de faible densité (LDL) du sang circulant, qui se lient ensuite aux récepteurs aux LDL des cellules endothéliales vasculaires et des cellules de l'épithélium pigmentaire [17] qui internalisent enfin la vertéporfine [18]. Les récepteurs aux LDL fixant les liposomes avec la vertéporfine sont d'autant plus nombreux que les cellules endothéliales sont en cours de multiplication, comme dans les néovaisseaux, expliquant une action plus sélective de la PDT au niveau des néovaisseaux par rapport aux vaisseaux normaux [19]. Après perfusion de vertéporfine liée aux liposomes, l'exposition du tissu néovascularisé à un rayonnement laser de 689 nm permet successivement l'activation de la vertéporfine, la libération des singulets et l'altération des cellules endothéliales néovasculaires, l'agrégation plaquettaire et la formation d'un thrombus provoquant l'occlusion des néovaisseaux [20]. La formulation liposomale est aussi largement et rapidement internalisée par les cellules de l'épithélium pigmentaire [21].

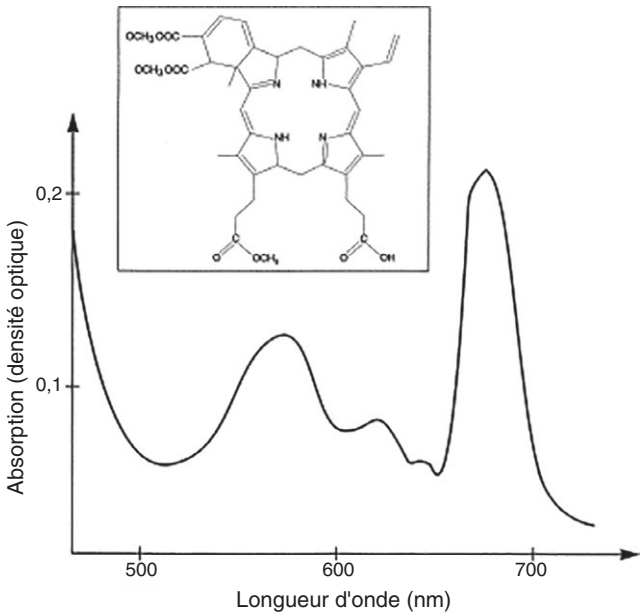


Fig. 25-4 ***Spectre d'absorption de la vertéporfine.***

Effets cliniques

Dans le modèle des néovaisseaux induits par laser dans la rétine du singe, la perfusion de vertéporfine puis leur exposition à un traitement par laser infrarouge permettent leur occlusion et aboutissent à une cicatrice fibreuse avec absence de diffusion de la fluorescéine [14, 20]. Les études précliniques ont ainsi déterminé le temps de perfusion optimal et le délai d'application du traitement laser pour obtenir un effet optimal de la PDT sur les néovaisseaux sans altérer les tissus adjacents. Cependant, la vertéporfine diffuse également à partir des néovaisseaux et des vaisseaux choroïdiens, et peut se fixer au niveau de l'épithélium pigmentaire ; elle peut induire des lésions de ces structures dose-dépendantes, avec risque d'ischémie choroïdienne en cas de traitements multiples ou rapprochés. En revanche, la PDT n'induit pas d'atteinte de la rétine neurosensorielle sus-jacente au niveau des zones traitées par le laser.

Pendant une semaine après traitement PDT, une augmentation de la sécrétion de VEGF par l'épithélium pigmentaire est observée, associée à un œdème choroïdien, et du liquide sous-rétinien par rupture de la barrière hématorétinienne externe peut être observé. Le VEGF sécrété favorise la revascularisation et l'extension des néovaisseaux précédemment traités [22].

Posologie et pharmacocinétique

Après 10 minutes de perfusion intraveineuse de 6 mg/m² de surface corporelle, la concentration maximale de vertéporfine est de 1,5 µg/ml dont 10 % de vertéporfine liée aux cellules sanguines, 90 % liée aux lipoprotéines et 6 % liée à l'albumine. La demi-vie plasmatique est de 6 heures et son élimination complète est obtenue au bout de 48 heures. L'élimination de la vertéporfine perfusée est essentiellement hépatique, à 90 % par voie biliaire et moins de 1 % est éliminé par voie urinaire.

Mode d'administration

En pratique, la perfusion de vertéporfine est réalisée avec un flacon de poudre de Visudyne® de 15 mg dilués avec 7 ml d'eau stérile pour préparation injectable, soit 2 mg/ml de Visudyne® en solution. La dose de Visudyne® correspondant à 6 mg/m² de surface corporelle (selon les abaques fournies) est prélevée et diluée dans du glucosé à 5 % (pas de solution saline qui fait précipiter le produit) pour obtenir un volume final de 30 ml. La perfusion dans une grosse veine du bras est ensuite effectuée en 10 minutes à la seringue électrique et surveillée constamment. En effet, l'extravasation de la vertéporfine (de coloration verte) entraîne une nécrose cutanée qu'il faut prévenir en arrêtant immédiatement la perfusion et en appliquant de la glace sur la zone de diffusion sous-cutanée. Il faut également éviter le contact du produit avec la peau et les yeux.

Réalisation du traitement par laser PDT

Le traitement par laser PDT est effectué au moyen d'un laser diode de longueur d'onde 690 nm, non thermique, appliqué de façon optimale 15 minutes après le début de la perfusion de vertéporfine. Ce délai correspond à la fixation maximale de la vertéporfine par les cellules endothéliales vasculaires ; un délai plus long entraîne une fixation moins sélective du produit par les cellules environnantes. Le laser est appliqué grâce à une lentille contact spécifique (traitement spécial du verre) durant 83 secondes à une dose lumineuse de 50 J/cm² et avec une intensité lumineuse de 600 mW/cm².

Un traitement laser PDT demi-dose ou fluence peut être obtenu soit en diminuant de moitié la dose perfusée (3 mg/m²), soit en diminuant de moitié la dose (25 MJ/cm²) et l'intensité lumineuse (600 mW/cm²), soit en divisant par deux le temps d'exposition (41 secondes). Après arrêt de la perfusion, le patient est conduit devant le laser PDT pour traiter 5 minutes après l'arrêt de la perfusion. Le diamètre du spot du traitement laser est calculé en mesurant le diamètre des néovaisseaux sur l'angiographie et en ajoutant 1000 µm, en respectant la distance de 200 µm de la papille (risque de brûlure des fibres nerveuses). Si deux traitements laser sont à effectuer (deux lésions ou œil adelphe), il faut réaliser le deuxième traitement immédiatement après le premier car, passé 20 minutes après le début de la perfusion, le traitement laser PDT risque de ne plus être efficace. Durant les 48 heures après traitement PDT, le patient doit porter des lunettes de haute protection solaire spéciales, avec port permanent lorsqu'il est exposé à la lumière et en cas d'exposition solaire ; la protection cutanée par vêtements et chapeau est également recommandée.

Les patients doivent être réévalués ensuite et il ne faut pas envisager de retraitement PDT avant 3 mois.

Contre-indications

Le traitement par vertéporfine est contre-indiqué en cas de porphyrie, d'insuffisance hépatique grave, d'hypersensibilité à la vertéporfine ou ses excipients, et chez la femme enceinte.

La vertéporfine doit être utilisée avec précaution en cas d'insuffisance hépatique modérée, d'obstruction des voies biliaires, d'insuffisance cardiaque, ou d'hypertension artérielle non contrôlée. L'utilisation pédiatrique n'a pas été étudiée.

Interactions médicamenteuses

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme.

Autres agents photosensibilisants

Il est possible que l'utilisation simultanée d'autres médicaments photosensibilisants (tétracyclines, sulfamides, phénothiazines, sulfonylurées, médicaments hypoglycémiants, diurétiques thiazidiques et griséofulvine) puisse augmenter le risque de réaction de photosensibilisation.

Agents augmentant l'absorption de la vertéporfine dans l'endothélium vasculaire

Des agents tels que les inhibiteurs calciques, la polymixine B et la radiothérapie sont connus pour altérer l'endothélium vasculaire. Sur la base de données théoriques, et malgré le manque de preuve clinique, ces agents pourraient provoquer une augmentation de l'absorption tissulaire de la vertéporfine lors d'une administration concomitante.

Capteurs de radicaux libres

Bien qu'il n'existe pas de preuve clinique, les données théoriques suggèrent que les antioxydants (par exemple le bêta-carotène) ou les médicaments qui piègent les radicaux libres (par exemple le diméthylsulfoxide [DMSO]), le formiate, le mannitol ou l'alcool) sont susceptibles de piéger les espèces réactives de l'oxygène générées par la vertéporfine, provoquant une diminution de l'activité de la vertéporfine.

Médicaments qui antagonisent l'occlusion des vaisseaux sanguins

Il est en théorie possible que des agents comme les vasodilatateurs et ceux diminuant la coagulation et l'agrégation plaquettaire (par exemple les inhibiteurs du thromboxane A2) puissent antagoniser l'action de la vertéporfine.

Effets secondaires

Les effets secondaires sont les suivants :

- affections du système immunitaire : hypersensibilité ;
- troubles du métabolisme et de la nutrition – fréquents : hypercholestérolémie ;
- affections du système nerveux :
  - peu fréquent : hyperesthésie ;
  - fréquence indéterminée : réactions vasovagales ;
  - très rares crises d'épilepsie.
- affections oculaires :
  - fréquents : perte sévère de l'acuité visuelle, déficiences visuelles, telles que diminution de l'acuité visuelle, vision trouble, vision brouillée ou photopsie, altérations du champ visuel, telles que scotomes ; halos gris ou noirs et taches noires ;
  - peu fréquents ; décollement rétinien (non rhegmatogène), hémorragie sous-rétinienne ou rétinienne, hémorragie du vitré ;
  - rares : non-perfusion des vaisseaux rétiniens ou choroïdiens ;
  - fréquence indéterminée : déchirure de l'épithélium pigmentaire, œdème maculaire, œdème rétinien.
- affections cardiaques – fréquence indéterminée : infarctus du myocarde ;
- affections vasculaires – peu fréquent : hypertension ;
- affections gastro-intestinales – fréquent : nausées ;
- affection de la peau et du tissu sous-cutané – fréquent : réactions de photosensibilisation ;
- troubles généraux et anomalies au site d'administration :
  - fréquents : douleur au site d'injection, œdème au site d'injection, inflammation au site d'injection ;
  - extravasation au site d'injection, asthénie ;
  - peu fréquents : hypersensibilité au site d'injection, hémorragie au site d'injection, modification de la coloration cutanée au site d'injection, pyrexie, douleur ;
  - fréquence indéterminée : formation de vésicules au site d'injection.
- lésions, intoxications et complications liées aux procédures :
  - fréquents : douleur liée à la perfusion, principalement au niveau des lombaires, pouvant être liée aux liposomes ;
  - fréquence indéterminée : douleur thoracique liée à la perfusion.

Indications

TRAITEMENTS DES NÉOVAISSEAUX DE LA DMLA ET DE LA MYOPIE FORTE

La PDT avec la vertéporfine a été le premier traitement efficace des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA. L'étude TAP a montré respectivement à 1 an [23] et à 2 ans [24], l'efficacité de la PDT pour traiter les néovaisseaux pré-épithéliaux ou à prédominance visible, la PDT permettant une baisse de l'acuité visuelle de 3 lignes ou plus dans 33 % et 41 % des cas contre 61 % et 69 % des cas du groupe placebo ($p < 0,001$) à 1 an et 2 ans, et un gain d'acuité visuelle de 3 lignes ou plus dans 6 % et 9 % des cas traités contre 2 % et 4 % du groupe placebo. En revanche, la PDT n'a pas apporté de bénéfice visuel respectivement à 1 an ($p < 0,85$) et 2 ans ($p < 0,58$) dans le traitement des néovaisseaux sous-épithéliaux occultes avec une baisse de l'acuité visuelle de 3 lignes ou plus dans 44 % et 52 % des cas traités par PDT contre 45 % et 56 % du groupe placebo.

À partir de 2007, la PDT a été reléguée au second plan dans le traitement des néovaisseaux de la DMLA car les anti-VEGF ont fait la preuve de leur supériorité. Pour les néovaisseaux sous-épithéliaux ou occultes purs ou prépondérants, l'étude MARINA [25] a montré à 1 an que les injections intravitréennes (IVT) de ranibizumab permettent de maintenir ou d'améliorer l'acuité visuelle (perte de moins de 3 lignes d'acuité dans 95 % des yeux contre seulement 62 % des yeux témoins ; $p = 0,0001$). Pour les néovaisseaux à prédominance pré-épithéliale ou classique, l'étude ANCHOR [26] a montré à 1 an que 96 % des yeux traités par IVT de 0,5 mg de ranibizumab perdaient moins de 3 lignes d'acuité contre 64 % seulement des cas traités par PDT. Dans le groupe traité par IVT de 0,5 mg de ranibizumab, un gain de 3 lignes ou plus a été observé dans 40 % des cas avec gain moyen de +11 lettres contre seulement 5,6 % de gain de 3 lignes ou plus pour les cas traités par PDT qui ont perdu en moyenne –9 lettres ($p < 0,001$).

La PDT étant nettement moins efficace que les anti-VEGF pour traiter les néovaisseaux de la DMLA, elle est actuellement un traitement complémentaire des néovaisseaux de la DMLA résistant au traitement par IVT anti-VEGF, essentiellement les néovaisseaux de la vasculopathie polypoïdale.

TRAITEMENT DES NÉOVAISSEAUX DE LA VASCULOPATHIE POLYPOÏDALE

L'efficacité relative de la PDT pour traiter la vasculopathie polypoïdale et occlure les polypes a été démontrée dans différentes études. L'étude EVEREST I [27] a montré à 6 mois que la PDT associée aux IVT de ranibizumab par rapport au traitement par PDT seule et par IVT de ranibizumab seul améliore plus l'acuité visuelle avec un gain en lettres ETDRS de +10,9 ± 10,9 (PDT vertéporfine + ranibizumab), +7,5 ± 10,6 (PDT vertéporfine) et +9,2 ± 12,4 (ranibizumab) et permet une meilleure régression des polypes (77,8 % et 71,4 % versus 28,6 % ; $P < 0,01$). À 2 ans, l'étude EVEREST II [28] montre dans le groupe traité par PDT + ranibizumab par rapport au groupe traité par ranibizumab seul un gain d'acuité visuelle de + 9,6 lettres versus 5,5 lettres ($P = 0,005$), et une régression complète des polypes obtenue dans 56,6 % versus 26,7 % ($P < 0,001$) avec un moindre nombre d'IVT de ranibizumab (6 versus 12). Cependant, l'étude PLANET [29] comparant au Japon un groupe traité par injection IVT d'aflibercept (AFL) seul et un groupe traité par IVT d'AFL + PDT a montré à 5 ans : un gain d'acuité visuelle identique 9,7 (IVT-AFL) versus + 9,5 lettres (IVT-AFL + PDT), une réduction identique de l'exsudation et une occlusion complète de polypes dans 25,0 % (IVT-AFL) versus 37,9 % (IVT-AFL + rPDT) des cas, et une régression des polypes dans 84,1 % (IVT-AFL) versus 88,4 % (IVT-AFL + rPDT) des cas avec entre la 52e et la 96e semaine un nombre identique d'injections, soit 4,6 (IVT-AFL) versus 4,5 (IVT-AFL + rPDT). L'efficacité de l'AFL permet ainsi de se passer de la PDT dans 83 % des cas de vasculopathies polypoïdales traitées.

TRAITEMENTS DES NÉOVAISSEAUX DE LA MYOPIE FORTE

La PDT a aussi montré une efficacité à 1 an dans la *VIP study* [30], permettant, dans 72 % des cas traités versus 44 % des cas du groupe placebo, une perte de 8 lettres ou moins ($P < 0,01$). À 2 ans, 36 % des cas traités par PDT versus 51 % des témoins ont perdu 8 lettres ou plus ($P = 0,11$) et une amélioration de 3 lignes ou plus d'acuité chez 12 % des cas traités par PDT et dans aucun cas placebo [31]. Cependant, l'étude RADIANCE [32] a montré à 3 mois la supériorité des anti-VEGF pour le traitement des néovaisseaux myopiques ; les injections IVT de ranibizumab permettaient un gain d'acuité visuelle de 10,5 lettres contre seulement 2,2 lettres chez les patients traités par PDT ($p < 0,0001$).

En effet, la PDT entraîne chez les myopes forts, après 2 ans, une atrophie choriorétinienne responsable d'une baisse d'acuité visuelle jusque dans 83 % des cas à 5 ans [33]. La PDT est donc actuellement abandonnée pour traiter les néovaisseaux de la myopie forte qui doivent être traités par injections IVT d'anti-VEGF.

INDICATIONS ACTUELLES DE LA PDT

Les recommandations actuelles de la Haute autorité de santé (HAS ; 17 février 2016) sont que, dès que le diagnostic de DMLA exsudative avec néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire est posé, il faut instaurer le plus précocement possible (< 10 jours) un traitement par anti-VEGF par voie intravitréenne, quel que soit le niveau d'acuité visuelle initial.

La PDT utilisant la vertéporfine (Visudyne®) peut être utilisée en deuxième intention :

- en cas de contre-indications aux anti-VEGF (événements thrombo-emboliques artériels récents, incluant accident cérébrovasculaire et infarctus du myocarde par exemple) ;
- en cas de non-réponse à un traitement anti-VEGF répété ;
- et dans certaines formes cliniques de DMLA en combinaison avec les anti-VEGF (vasculopathie polypoïdale par exemple).

Les mêmes recommandations sont valables pour les néovaisseaux maculaires de la myopie forte.

La Visudyne® n'est plus indiquée dans la DMLA exsudative avec néovascularisation choroïdienne occulte.

AUTRES INDICATIONS HORS AMM DE LA PDT

CHORIORÉTINOPATHIE SÉREUSE CENTRALE (CRSC) CHRONIQUE

La CRSC est une pathologie associée à la pachychoroïde avec points de fuite ou plages d'hyperperméabilité des vaisseaux choroïdiens entraînant une exsudation sous-rétinienne qui peut devenir chronique dans 20 % des cas et entraîner une baisse visuelle significative. La PDT cause une ischémie choroïdienne transitoire qui induit un remodelage vasculaire choroïdien qui permettrait de diminuer l'hyperperméabilité et l'extravasation. La PDT est ainsi efficace pour traiter les points de fuite ou les zones d'hyperperméabilité de la CRSC chronique en permettant de faire cesser l'exsudation dans 75 à 100 % des cas et d'améliorer l'acuité visuelle, avec cependant des récidives exsudatives survenant dans environ 20 % des cas [34]. Un traitement par PDT demi-dose ou demi-fluence est recommandé car aussi efficace que la PDT pleine dose pleine fluence pour faire cesser l'exsudation, mais avec un moindre risque de d'altérations de l'épithélium pigmentaire et d'évolution vers l'atrophie post-traitement laser [35]. Cependant, surtout chez les sujets de plus de 50 ans, le traitement par PDT peut induire l'activation de néovaisseaux choroïdiens quiescents à rechercher par OCT-angiographie, ou se compliquer secondairement de néovaisseaux choroïdiens qui seraient alors à traiter par IVT d'anti-VEGF [36].

TUMEURS INTRAOCULAIRES

Pour les tumeurs intraoculaires, la PDT agit par deux mécanismes : soit par la destruction directe de la tumeur par activité cytotoxique sélective contre les cellules tumorales ; soit par la photothrombose endoluminale des vaisseaux nourriciers tumoraux. La PDT apparaît très efficace pour traiter certaines tumeurs intraoculaires bénignes et malignes, comme présenté dans une revue récente de l'équipe du Wills Eye Hospital, Thomas Jefferson University, à Philadelphie [37].

Les hémangiomes choroïdiens entraînant des complications exsudatives maculaires peuvent être traités par PDT pleine dose [38], ou même double dose [39], pour plus d'efficacité pour faire cesser l'exsudation, améliorer l'acuité visuelle et faire diminuer l'épaisseur tumorale. De même, pour les ostéomes choroïdiens extramaculaires, le traitement par PDT permet de limiter leur croissance afin d'éviter qu'ils ne gagnent la fovéa et n'entraînent une baisse d'acuité visuelle [40].

Certains petits mélanomes achromes et les métastases choroïdiennes peuvent également bénéficier d'un traitement PDT permettant de les faire régresser et d'améliorer le pronostic visuel.

Conclusion

La photothérapie dynamique (PDT) a été le premier traitement approuvé en 2001 pour traiter les néovaisseaux de la DMLA puis de la myopie forte, mais depuis 2007 elle est devenue un traitement de deuxième intention car les injections intravitréennes (IVT) d'anti-VEGF sont très supérieures en termes de résultats anatomiques et fonctionnels. Mais la PDT est un traitement utile avec autorisation de mise sur le marché (AMM) en cas de contre-indication temporaire des anti-VEGF, ou en complément des anti-VEGF dans les DMLA néovasculaires résistant aux injections IVT d'anti-VEGF, notamment pour occlure les polypes des vasculopathies polypoïdales. Hors AMM, la PDT est un traitement proposé pour occlure les points de fuite des choriorétinopathies séreuses centrales chroniques et pour traiter certaines tumeurs exsudatives telles que les hémangiomes choroïdiens.

Les effets à long terme sur la choroïde et les conséquences visuelles d'atrophie choroïdienne potentielle, en particulier en cas de traitements répétés, restent à évaluer.

BIBLIOGRAPHIE

Les références peuvent être consultées en ligne à l'adresse suivante : http://www.em-consulte.com/e-complement/477020.

Bibliographie

25.1. Agents photosensibilisants pour le traitement des pathologies cornéennes

[1] Dougherty TJ. An update on photodynamic therapy applications. J Clin Laser Med Surg ; 20(1).
[2] Fagnoni M. Modern molecular photochemistry of organic molecules. Book review. Sausalito: University Science Books; 2010.
[3] van Dijk Elon HC. Photodynamic therapy for chorioretinal diseases : a practical approach. Ophthalmol Ther 2020;9(2):329–42.
[4] Santhiago MR, Randleman JB. The biology of corneal crosslinking derived from ultraviolet light and riboflavin. Exp Eye Res 2021;202, 108355.
[5] Sorkin N, Varssano D. Corneal collagen crosslinking : a systematic review. OPH 2014;232(1):10–27.
[6] Gore D, Margineanu A, Allan B. Two-photon fluorescence microscopy of corneal riboflavin absorption. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014;55(4):2476–81.
[7] Cherfan D, Verter E, Melki S, et al. Collagen cross-linking using rose bengal and green light to increase corneal stiffness. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013;54(5):3426–33.
[8] Zhu H, Alt C, Webb RH, et al. Corneal crosslinking with Rose Bengal and green light : efficacy and safety evaluation. Cornea 2016;35(9):1234–41.
[9] Brekelmans J, Veugen J, Rieff K, et al. Enzymatic digestion of porcine corneas cross-linked by hypo- and hyperosmolar formulations of riboflavin/ultraviolet A or WST11/near-infrared light. Transl Vis Sci Technol 2020;9(10):4.
[10] Tabibian D, Mazzotta C, Hafezi F. PACK-CXL : corneal crosslinking in infectious keratitis. Eye Vis (Lond) 2016;3:11.
[11] Ting DSJ, Henein C, Said DG, Dua HS. Photoactivated chromophore for infectious keratitis - Corneal cross-linking (PACK-CXL) : a systematic review and meta-analysis. Ocul Surf 2019;17(4):624–34.
[12] Abbouda A, Abicca I, Alió JL. Current and future applications of photoactivated chromophore for Keratitis-Corneal Collagen Cross-Linking (PACK-CXL) : an overview of the different treatments proposed. Semin Ophthalmol 2018;33(3):293–9.
[13] Al-Torbak AA. Photodynamic therapy with verteporfin for corneal neovascularization. Middle East Afr J Ophthalmol 2012;19(2):185–9.

25.2. Vertéporfine (Visudyne®) pour photothérapie du segment postérieur

[14] Husain D, Kamer M, et al. Photodynamic therapy of experimental choroidal neovascularization using benzoporphyrin derivative (BPMA) : dye delivery and treatment parameters. Invest Ophtalmol Vis Sci (ARVO Abstracts) # 1241 1995;36:S225.
[15] Richter AM, Waterfield E, et al. Photosensitising potency of structural analogues of benzoporphyrin derivatives (BPD) in a mouse tumour model. Br J Cancer 1991;63:87–93.
[16] Aveline B, Hasan T, et al. Photophysical and photosensitizing properties of benzoporphyrin derivative monoacid ring A(BPD-MA). Photochem Photobiol 1994;59:328–35.
[17] Fogelman AM, Berliner JA, et al. Lipoprotein receptors and endothelial cells. Semin Thromb Hemost 1988;14:206–9.
[18] Allison BA, Pritchard PH, et al. Evidence for low density lipoprotein receptor mediated uptake of benzoporphyrin derivative. Br J Cancer 1994;69:833–9.
[19] Schmidt-Erfurth U, Hasan T, et al. In vivi uptake of liposomal benzoporphyrin derivative and photothrombosis in experimental corneal neovascularization. Lasers Surg Med 1995;17:178–88.
[20] Miller JW, Walsh AW, et al. Photodynamic therapy of experimental choroidal neovascularization using lipoprotein-delivered benzoporphyrin. Arch Ophtalmol 1995;113:810–8.
[21] Haimovici R, Kramer M, Miller JW, et al. Localization of lipoprotein-delivered benzoporphyrin derivative in the rabbit eye. Curr Eye Res 1997;16(2):83–90.
[22] Schmidt-Erfurth U, Schlötzer-Schrehard U, et al. Influence of photodynamic therapy on expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptor 3, and pigment epithelium-derived factor. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44(10):4473–80.
[23] Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin : one-year results of 2 randomized clinical trials- -TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. Arch Opthalmol 1990;117(10):1329–45.
[24] Bressler NM. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin : two-year results of 2 randomized clinical trials-tap report 2. Arch Ophthalmol 2001;119(2):198–207.
[25] Rosenfeld PJ, Rich RM, Lalwani GA. Ranibizumab : phase III clinical trial results. Ophthalmol Clin North Am 2006;19(3):361–72.
[26] Brown DM, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration : two-year results of the ANCHOR study. Ophthalmology 2009;116(1):57–65.
[27] Koh A, Lee WK, et al. EVEREST study : efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy. Retina 2012;32(8):1453–64.
[28] Lim TH, Lai TYY, et al. Comparison of ranibizumab with or without verteporfin photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy : the EVEREST II randomized clinical trial. JAMA Ophthalmol 2020;138(9):935–42.
[29] Ogura Y, Iida T, et al. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy : 96-week outcomes in the Japanese subgroup of the PLANET study. Jpn J Ophthalmol 2021;65(3):344–53.
[30] Verteporfin in photodynamic therapy (VIP) study group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin. 1-year results of a randomized clinical trial- -VIP report n° 1. Ophthalmology 2001;108(5):841–52.
[31] Blinder KJ, Blumenkranz MS, et al. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia : 2-year results of a randomized clinical trial- -VIP report n° 3. Ophthalmology 2003;110(4):667–73.
[32] Wolf S, Balciuniene VJ, et al. RADIANCE : a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. Ophthalmology 2014;121(3):682–92.
[33] Giansanti F, Virgili G, Donati MC, et al. Long-term results of photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization with pathologic myopia. Retina 2012;32(8):1547–52.
[34] Iacono P, Da Pozzo S, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for chronic central serous chorioretinopathy : a review of data and efficacy. Pharmaceuticals (Basel) 2020;13(11):349.
[35] Romano MR, Parolini B, et al. An international collaborative evaluation of central serous chorioretinopathy : different therapeutic approaches and review of literature. The European Vitreoretinal Society central serous chorioretinopathy study. EVRS study group. Acta Ophthalmol 2019; [Online ahead of print].
[36] Tang PH, Shields R, et al. Optical coherence tomography angiography findings in chronic central serous chorioretinopathy after photodynamic therapy. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina 2019;50(1):25–32.
[37] Mazloumi M, Dalvin LA, et al. Photodynamic therapy in ocular oncology. J Ophthalmic Vis Res 2020;15(4):547–58.
[38] Mathis T, Maschi C, et al. Comparative effectiveness of proton beam versus photodynamic therapy to spare the vision in circumscribed choroidal hemangiomas. Retina 2021;41(2):277–86.
[39] Byeon HJ, Lee JH, etb al. Therapeutic effect of modified double-dose photodynamic therapy in circumscribed choroidal haemangioma. Br J Ophthalmol 2021. bjophthalmol-2021-319832.
[40] Mazloumi M, Dalvin LA, Ancona-Lezama D, et al. Photodynamic therapy for extrafoveolar choroidal osteoma. Retina 2020;40:966–71.

Chapitre 26

Dispositifs adjuvants à la chirurgie

T. Audelan, J.-L. Bourges, F. Azan, V. Pierre-Kahn, P.-R. Rothschild

Ce chapitre être consulté en ligne à l'adresse suivante : http://www.em-consulte.com/e-complement/477020.

© 2023, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

CHAPITRE 26

Dispositifs adjuvants à la chirurgie

26.1. DISPOSITIFS ADJUVANTS À LA CHIRURGIE DU SEGMENT ANTÉRIEUR

T. AUDELAN, J.-L. BOURGES

Les dispositifs adjuvants à la chirurgie du segment antérieur appartiennent à quatre catégories principales : les produits viscoélastiques, les solutions d'irrigation oculaire, les colorants, et les gaz. Les produits complétant la chirurgie, comme les inhibiteurs des Rho-kinases, l'EDTA, l'alcool éthylique, ou d'autres substances actives ne sont pas abordés dans ce chapitre.

Produits viscoélastiques (dispositifs viscochirurgicaux oculaires)

DESCRIPTION

On distingue les dispositifs viscochirurgicaux ophtalmiques (DVO) d'origine animale, comme les dérivés de hyaluronate de sodium (HA) ou la chondroïtine sulfate, et ceux d'origine végétale (fig. 26-1), comme l'hydroxyméthylcellulose (fig. 26-2).

L'HA est un polysaccaride produit à l'état endogène. Pour les DVO, il est produit à partir de fermentation microbienne. C'est le polysaccaride le plus utilisé dans les DVO. La masse moléculaire du HA est comprise entre 500 et 3 200 kDa selon la longueur des chaînes polysaccaridiques. En composante principale, l'HA compose un DVO d'autant plus cohésif que sa masse moléculaire et sa concentration sont élevées. Quelques exemples de compositions commerciales sont indiqués dans le tableau 26-1.

La masse moléculaire de la chondroïtine sulfate avoisine les 22,5 kDa. Mélangée à l'HA, la chondroïtine sulfate rend le DVO plus dispersif.

L'hydroxyméthylcellulose possède la propriété d'être spontanément hydrosoluble. Ses résidus ne persistent pas dans le compartiment intraoculaire.

PROPRIÉTÉS PHYSICOCHIMIQUES

Un produit fluide se comporte mécaniquement en fonction de sa composition physicochimique [1]. Son comportement mécanique est important à connaître car il détermine l'usage que l'on fait du produit et les circonstances de son utilisation.

La *viscosité* fait appel à la notion de déformation et de force de contrainte. C'est la résistance pour les couches d'un fluide à glisser les unes contre les autres. Dans un œil, la viscosité est utile pour maintenir un volume pendant que s'exerce une contrainte. La viscosité diminue avec le taux de cisaillement. La viscosité de l'HA est 2 millions de fois supérieure à celle de l'humeur aqueuse. Par exemple, l'importante viscosité d'un DVO permet d'introduire et de faire évoluer un instrument en chambre antérieure, tandis que la pression oculaire postérieure pousse les structures vers l'avant et tend à vider la chambre.

La *rhéofluidification*, aussi désignée par le terme de pseudoplasticité, évalue l'habilité d'un composant à passer d'un

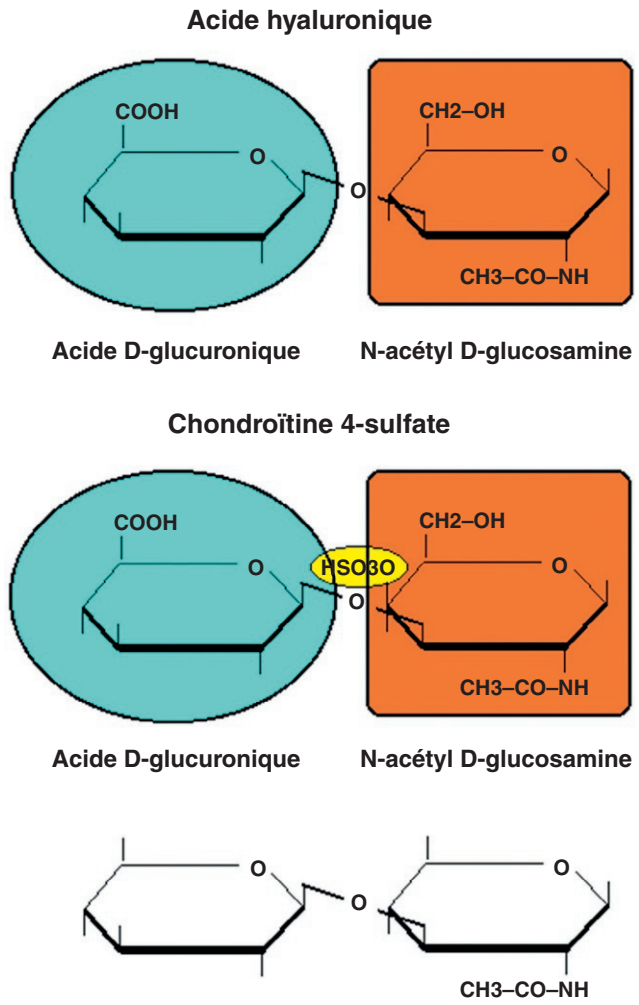


Fig. 26-1 ***Dimères saccaridiques d'acide hyaluronique et de chondroïtine sulfate.***
Chaque dimère s'assemble pour donner des chaînes polysaccaridiques plus ou moins longues, donc de poids moléculaire plus ou moins élevé.

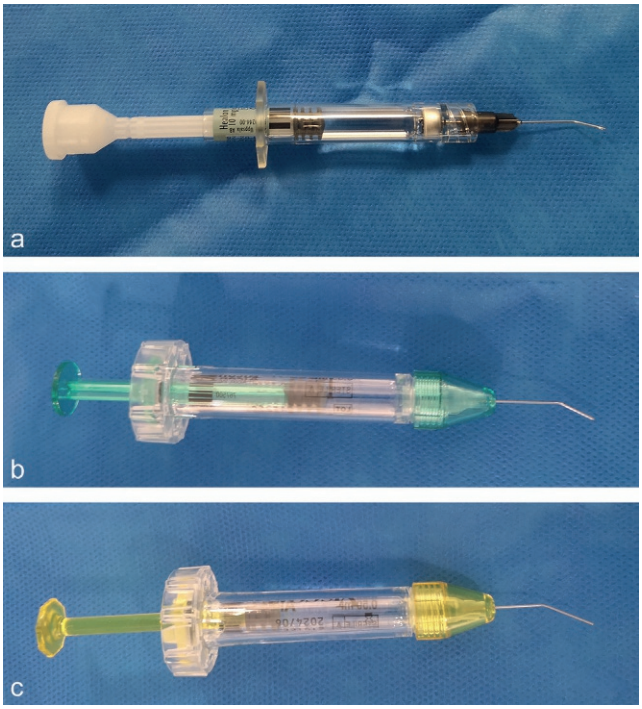


Fig. 26-2 ***Exemple des principaux produits viscoélastiques cohésifs (a, b) et dispersif (c) utilisés en pratique courante.***
a. Healon pro® (hyaluronate de sodium 10 mg/ml, Johnson & Johnson). **b.** Provisc® (hyaluronate de sodium 10 mg/ml, Alcon). **c.** Viscoat® (chondroitine sulfate 40 mg/ml, hyaluronate de sodium 30 mg/ml, Alcon.

Tableau 26-1 – Concentration par ordre croissant d'acide hyaluronique (HA) dans les principaux dispositifs viscochirurgicaux ophtalmiques commerciaux courants.

Nom commercial	Laboratoire	Composition	Concentration d'HA
Biovisc®	Sophia Lab	Acide hyaluronique	1 mg/ml (1 %)
Healon pro®	Johnson & Johnson	Acide hyaluronique	1 mg/ml (1 %)
Provisc®	Alcon	Acide hyaluronique	1 mg/ml (1 %)
NuVisc (États-Unis)/BVI® 1,2 (France)	BVI	Acide hyaluronique	12 mg/ml (1,2 %)
Amvisc plus®	Bausch and Lomb	Acide hyaluronique	16 mg/ml (1,6 %)
Healon GV®	Johnson & Johnson	Acide hyaluronique	18 mg/ml (1,8 %)
Healon 5®	Johnson & Johnson	Acide hyaluronique	23 mg/ml (2,3 %)
ClearVisc®	Bausch and Lomb	Acide hyaluronique	25 mg/ml (2,5 %)
Combivisc®	Zeiss	Acide hyaluronique Acide hyaluronique	15 mg/ml (1,5 %) 15 mg/ml (3 %)
Viscoat®	Alcon	Acide hyaluronique Chondroïtine sulfate	30 mg/ml (4 %) 40 mg/ml (4 %)
Z-Celcoat®	Zeiss	Hydroxypropyl-méthylcellulose	20 mg/ml (2 %)
Ocucoat®	Bausch and Lomb	Hydroxypropyl-méthylcellulose	20 mg/ml (2 %)

état solide à un état fluide sous l'effet d'une contrainte de cisaillement. Elle baisse en fonction de sa sollicitation. En chirurgie, elle limite par exemple la pression d'injection intracamérulaire du produit. La lumière de la canule d'injection doit être adaptée à la rhéofluidification du DVO. La cohésion du produit (voir ci-dessous) augmente en principe sa rhéofluidification.

L'*élasticité* permet à un matériau de reprendre sa forme et son volume initiaux après une contrainte. C'est une déformabilité transitoire et réversible. Pour un DVO, cette propriété, proportionnelle au poids moléculaire de la substance, lisse les conséquences des variations brutales de pression ou absorbe les impacts.

La *cohésion* unit les éléments d'un produit. Elle est très forte pour un solide, faible et variable pour un liquide, nulle pour un gaz. Logiquement, plus le poids moléculaire du DVO est élevé, plus sa cohésion tend à être forte (fig. 26-3). L'inverse caractérise un DVO dispersif.

Le volume d'un DVO cohésif faible, c'est-à-dire dispersif, diffuse et se disperse en petits éléments en chambre antérieure sous la contrainte des flux, tandis qu'une partie adhère aux parois. Il ne s'évacue pas en bloc. Il forme ainsi une couche protectrice à la surface des tissus tout au long d'une chirurgie qui « rince » le volume de chambre antérieure. Ses résidus sont en revanche plus difficiles à extraire en fin d'intervention, contrairement à un cohésif fort qui, lui, s'aspire en bloc.

■ CHOIX DU PRODUIT

La connaissance des propriétés physicochimiques de chaque DVO permet de choisir chaque produit en fonction des contraintes chirurgicales.

Une fragilité endothéliale, par exemple une cornea guttata, nécessite un visqueux particulièrement couvrant qui protège du stress oxydant et mécanique lié au flux constant d'une infusion/aspiration intracamérulaire. Utiliser un DVO dispersif à forte viscosité et faible cohésion est intéressant [2, 3].

L'hyperpression intravitréenne peropératoire prévisible, par exemple pour les yeux microphtalmes, oriente vers un DVO peu pseudo-plastique et très visqueux, plus volontiers cohésif (voir fig. 26-3). Cela permet de maintenir un chambre antérieure volumineuse et profonde.

La mauvaise dilatation pupillaire ou un iris flasque fait préférer les DVO de haut poids moléculaire (très cohésifs). Ils améliorent et stabilisent la mydriase.

En cas de cataracte brune, le but du visqueux est de maintenir une bonne chambre antérieure, mais également de protéger les tissus des fragments de cristallin et des ultrasons. Les dispersifs sont plus adaptés [2].

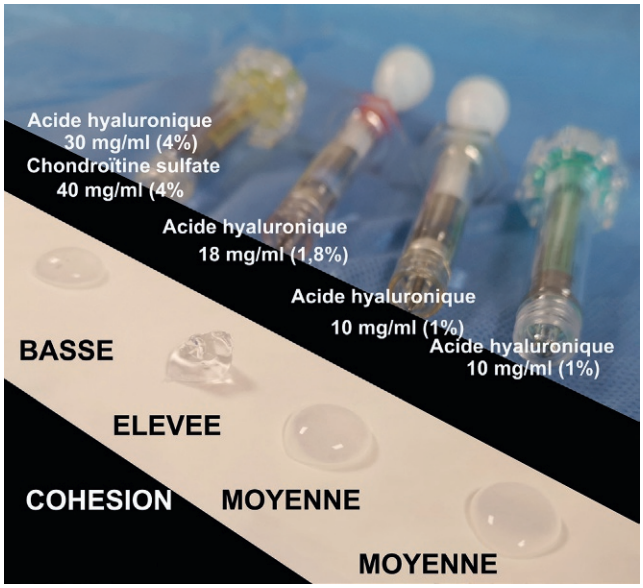


Fig. 26-3 ***Dispersion d'un même volume de produit viscoélastique sur une surface identique inerte à température ambiante.*** Selon leurs composition et concentration en acide hyaluronique (HA), on remarque que plus la concentration en HA est forte, moins la substance s'étale, étant plus cohésive.

■ PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La principale complication des DVO est l'hypertonie postopératoire. Les résidus des DVO, particulièrement pour les DVO dispersifs, restent adhérents aux parois du trabéculum [4]. Ils l'obstruent. Leur retrait complet en fin d'intervention évite cette complication.

Le syndrome de distension du sac capsulaire postopératoire se développe après chirurgie de la cataracte. Il se caractérise par la rétention de DVO entre la face postérieure de l'optique de l'implant et la capsule postérieure [5]. Cela crée un effet lenticulaire voire une opacité obturante. Le retrait complet du produit viscoélastique en arrière de l'implant l'évite.

Le recouvrement protecteur des surfaces par un DVO cohésif n'est pas souhaitable lorsqu'on utilise ce produit autour d'une lentille oculaire, ou dans une chirurgie de greffe endothéliale par exemple. Là, aucun résidu du produit ne doit persister, au risque de nuire à la transparence et au positionnement de la lentille ou à l'adhérence du greffon.

Solutions d'irrigation oculaire

Les solutions d'irrigation oculaire utilisées en chirurgie du segment antérieur sont le *Balanced Salt Solution* (BSS®), le *Balanced Salt Solution Plus* (BSS® +), ou le Ringer lactate.

Le BSS® (Alcon) est la solution pour irrigation intraoculaire la plus utilisée. Cette solution est stérile, et isotonique aux tissus oculaires. Elle n'a pas d'action pharmacologique. Sa composition est proche de celle de l'humeur aqueuse humaine. Elle contient tous les éléments nécessaires au métabolisme cellulaire normal : glucose, bicarbonate de sodium, glutathion disulfure, chlorure de sodium 0,64 %, chlorure de magnésium 0,03 %, chlorure de calcium 0,048 %, chlorure de potassium 0,075 %, dihydrogénophosphate de sodium. Son pH est d'environ 7,5 et son osmolalité de 300 mOsm/kg.

Le BSS® plus (Alcon) correspond à un BSS® enrichi en bicarbonate, dextrose et glutathion. Son pH est de 7,4 et son osmolalité de 305 mOsm/kg. Il n'a pas non plus d'action pharmacologique. Cette solution est plus proche de la composition de l'humeur aqueuse que le BSS® standard. Il peut être utilisé indifféremment avec le BSS® pour la chirurgie du segment antérieur [6], mais semble plus adapté pour la chirurgie vitréorétinienne et le maintien de l'activité électrique de la rétine. Son coût est plus élevé que le BSS® standard.

Enfin, le Ringer lactate peut être utilisé en liquide d'irrigation. Il s'agit d'un liquide hypotonique (osmolalité 280 mOsm/kg) et acide (pH 6,0). Cette solution est la plus utilisée dans les pays en voie de développement car bien moins coûteuse que le BSS® ou le BSS® plus. Les œdèmes de cornée et l'inflammation intraoculaire semblent plus fréquents le lendemain d'une phacoémulsification avec le Ringer lactate qu'avec le BSS®, mais sans conséquence à moyen et long terme [7–11].

La température du liquide d'irrigation n'influe pas sur la dilatation pupillaire ou le fonctionnement de l'endothélium cornéen [7]. La fraîcheur de la solution (environ +10 °C) réduit transitoirement l'inflammation postopératoire immédiate par rapport à une solution à la température du bloc opératoire [12].

Au total, pour une chirurgie de la cataracte standard, il n'y a pas de différence significative entre les trois solutions d'irrigation évoquées ici. En revanche, pour une chirurgie longue [13, 14] ou compliquée par une issue de vitré [15], l'idéal pour protéger l'endothélium cornéen est l'utilisation du BSS® plus, bien qu'il s'agisse de la solution d'irrigation la plus coûteuse.

Colorants

Le principal colorant utilisé en chirurgie du segment antérieur est le bleu trypan. Il est aussi connu sous le nom de bleu diamine et de bleu Niagara. C'est un colorant azoïque. Il ne traverse pas la membrane des cellules vivantes. Il est repoussé par les pompes membranaires. Sa taille moléculaire est trop importante pour autoriser sa pénétration cytoplasmique passive. Ainsi, il ne détruit pas les cellules. Il est donc qualifié de vital, dans la mesure où il ne détruit pas les cellules vivantes. Il se fixe aussi électivement sur les fibres de collagène, donc particulièrement sur les membranes, qui sont constituées principalement de collagène.

En chirurgie du segment antérieur, il est le plus souvent utilisé à la concentration de 0,06 %. Le Bleu vision (Vision Blue®) est préparé par dilution dans de l'eau : 0,6 mg de bleu trypan, 1,9 mg d'hydrogénophosphate de sodium (antioxydant), 0,3 mg de phosphate de sodium, 8,2 mg de NaCl. Le pH de la solution est neutre et son osmolalité comprise entre 257 et 314 mOsm/kg.

Avant d'être utilisé en chirurgie, le bleu trypan reste un colorant utilisé en histologie pour identifier les cellules mortes.

INDICATIONS

L'utilisation du bleu trypan en ophtalmologie remonte aux années 1970. Il servait initialement à colorer l'endothélium en phase préopératoire. À la fin des années 1990, il fut employé en chirurgie intraoculaire, principalement pour visualiser la capsule antérieure du cristallin [16, 17]. Désormais, ses indications en chirurgie du segment antérieur sont plus étendues.

En phacoémulsification, le bleu trypan est injecté dans la chambre antérieure. Il se fixe sur le collagène de la capsule cristallinienne, à la face antérieure du cristallin. L'endothélium cornéen n'est pas marqué, mais la visualisation du capsulorhexis est facilitée. Il est utile pour contraster le rhexis capsulaire des cataractes matures, post-traumatiques, pédiatriques, ou avec opacité cornéenne compromettant la visualisation. Il peut aussi être utilisé pour mieux repérer les incisions cornéennes ou pour mieux visualiser le vitré en chambre antérieure lors des effractions capsulaires.

Dans la chirurgie filtrante, le bleu trypan permet de visualiser l'aire traitée par les antimétabolites et de confirmer la filtration des bulles ou tubes de dérivation de l'humeur aqueuse.

Le bleu trypan colore la membrane de Descemet (fig. 26-4). Cette propriété est utile en chirurgie cornéenne. Dans les greffes transfixiantes, le bleu trypan peut aider à visualiser la profondeur des sutures afin d'améliorer l'alignement des tissus du donneur et du receveur. Dans les greffes lamellaires antérieures profondes, une injection intrastromale de bleu trypan permet parfois de mieux repérer les profondeurs de dissection et ainsi de diminuer le risque de perforation de la membrane de Descemet et de l'endothélium cornéen. Dans les greffes endothéliales, le bleu trypan permet de détecter d'éventuelles lésions endothélio-descemétiques sur le greffon lors de sa préparation (fig. 26-4a, b), de faciliter la manipulation du greffon endothélial (fig. 26-4c-f), de s'assurer du caractère complet du descemetorhexis sur la cornée receveuse, et de visualiser la position du greffon cornéen (fig. 26-4f) en chambre antérieure, puis sur le stroma cornéen du receveur afin d'assurer son centrage correct [16].

TOLÉRANCE

Les études in vitro et in vivo n'ont pas rapporté de risque induit d'hypertonie, d'inflammation intraoculaire, d'œdème de cornée ou de mort cellulaire endothéliale avec l'utilisation du bleu trypan [16].

Les principaux effets indésirables rencontrés sont une coloration inopportune de la capsule postérieure ou du vitré antérieur en cas de déhiscence zonulaire. Quelques cas de syndrome toxique de chambre antérieure ont également été rapportés [16, 18].

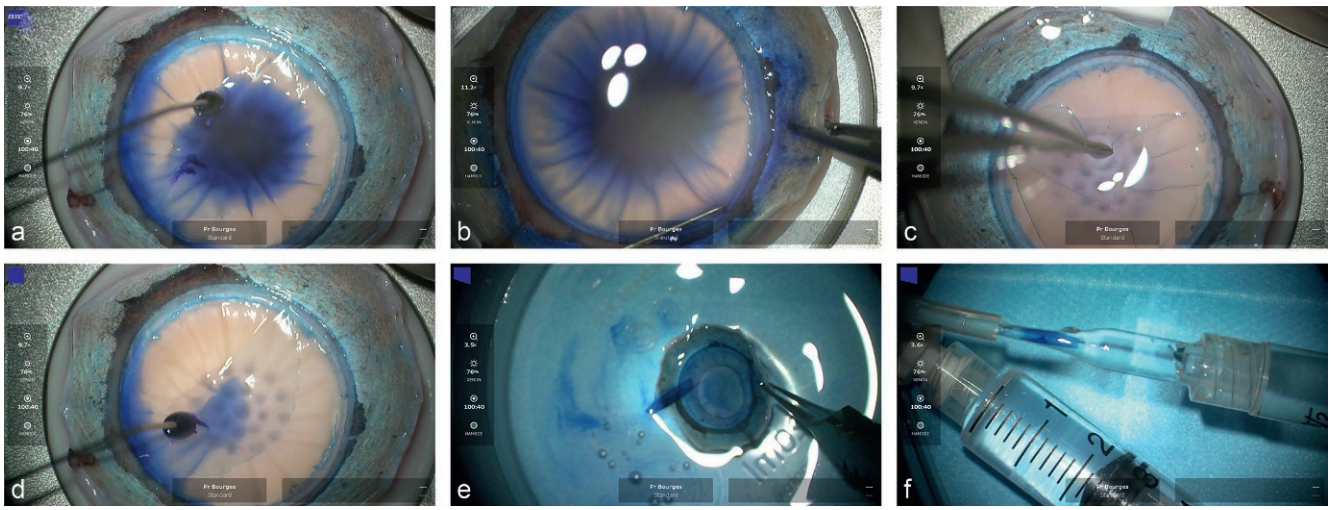


Fig. 26-4 ***Préparation d'un greffon endothélial à l'aide du bleu trypan.***
a. Instillation de bleu trypan sur la face endothélio-descémétique du greffon. **b.** Ouverture descémétique prélimbique (*scoring*) soulignée par la coloration. **c.** Pelage endothélio-descémétique dont les limites colorées peuvent être surveillées pour détecter d'éventuels refends. **d.** Marquage au bleu trypan de la face descémétique retournée du greffon. **e.** Isolement du greffon rendu visible dans du BSS® par la coloration vitale. **f.** Chargement du greffon coloré dans la cartouche d'injection.

Gaz

L'utilisation de gaz en chirurgie du segment antérieur peut concerner l'air filtré, ou les gaz perfluorés comme le SF6 (hexafluorure de soufre), ou perfluorocarbonés comme le C2F6 (hexafluoroéthane) ou le C3F8 (octofluoropropane). Tous ces gaz sont inertes, inodores et incolores.. Ils sont dispensés à l'état pur. Ce sont des gaz expansifs à température corporelle. Il appartient au chirurgien d'en effectuer la dilution avec de l'air ambiant filtré. Le volume d'expansion intraoculaire du gaz est proportionnel au ratio gaz/air. Pour un gaz donné, il existe une dilution pour laquelle le volume injecté de gaz reste constant initialement, c'est-à-dire isoexpansif, avant de s'évacuer par diffusion. Il s'agit de la concentration isovolumétrique (tableau 26-2). En chirurgie du segment antérieur, les dérivés du fluor sont principalement utilisés pour l'application du greffon de DMEK, le plus souvent en deuxième intention, après échec d'un tamponnement aérique initial (fig. 26-5).

En pratique, la persistance du gaz en chambre antérieure est moins longue et la résorption plus rapide que dans le segment postérieur, du fait du flux d'humeur aqueuse qui vient rapidement remplacer le gaz et de l'évacuation trabéculaire.

L'air filtré est principalement utilisé pour le maintien de la chambre antérieure. Avant la banalisation de l'utilisation des visqueux, les chirurgies endoculaires du segment antérieur s'effectuaient sous air. Actuellement, le maintien d'une chambre antérieure grâce à l'air reste utilisé pour réaliser le rhexis endothélial des kératoplasties endothélio-descemétiques (DMEK, DSAEK). Le but est d'éviter l'utilisation de DVO pouvant s'interposer entre le greffon et son lit receveur. Son effet hémostatique peut aussi être utilisé. En fin d'intervention, en cas de cicatrice cornéenne fuyarde ou de tendance herniaire de l'iris, on peut utiliser la tension de surface entre l'air et les fluides intracamérulaires pour assurer l'étanchéité. Sa tension de surface est également utilisée pour créer un contraste visuel entre deux milieux transparents (fig. 26-6a), dans les kératoplasties endothéliales pour plaquer le greffon à la face postérieure cornéenne, ou encore dans les kératoplasties lamellaires antérieures pour disséquer (pneumodissection ou «*big bubble*») le stroma postérieur de la membrane de Descemet (fig. 26-6b, c).

L'effet indésirable principal de l'injection intracamérulaire de gaz est le blocage de l'angle par passage du gaz en chambre

Tableau 26-2 – Propriétés des gaz perfluorés après injection intraoculaire dans le segment postérieur (SP)*.

Gaz	Persistance théorique en SP	Durée expansive	Dilution isovolumétrique
SF6	14 jours	48 heures	20 % (10 ml de SF6 pour 40 ml d'air)
C2F6	35 jours	60 heures	16 % (8 ml de C2F6 pour 42 ml d'air)
C3F8	65 jours	96 heures	12 % (6 ml de C3F8 pour 44 ml d'air)

C2F6 : hexafluoroéthane ; C3F8 : octofluoropropane ; SF6 : hexafluorure de soufre.

* La persistance théorique est réduite de plus de moitié après injection dans le stroma antérieur.

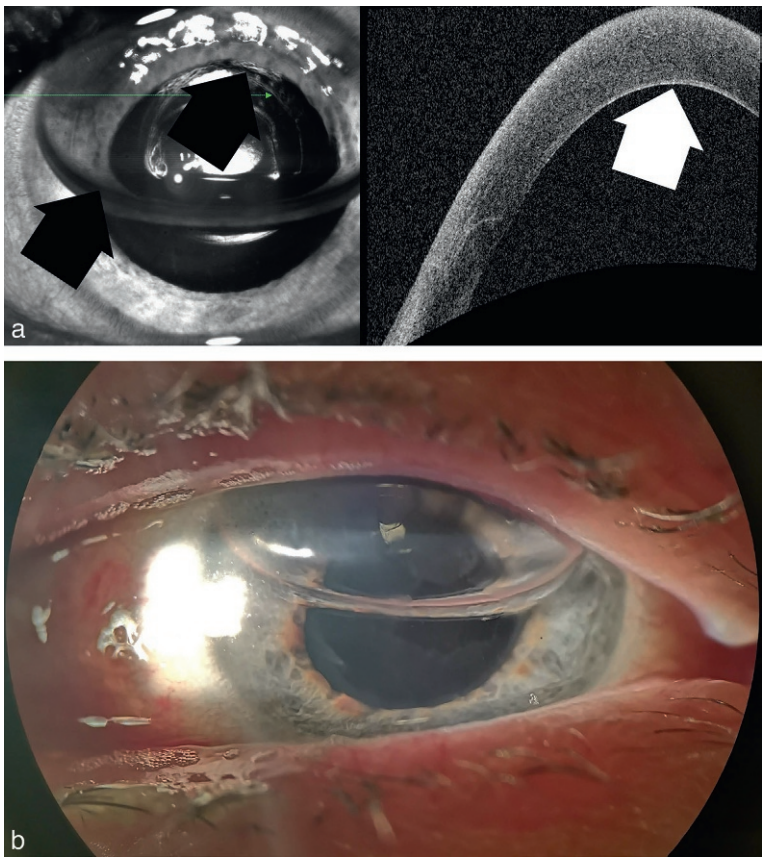


Fig. 26-5 ***Gaz fluorocarboné C3F8 injecté en chambre antérieure pour tamponner une kératoplastie de type DMEK.***
a. Bulle de gaz (flèche noire) appliquant le greffon endothélio-descémétique (flèche blanche) vu en OCT (**b**) le lendemain. **c.** Aspect clinique vu 72 heures après l'intervention : on note la résorption plus précoce du gaz lorsqu'il est placé en segment antérieur.

postérieure, entre le plan irien et le plan cristallinien. Une hypertonie brutale supérieure à 50 mmHg en résulte. Si l'ischémie qui s'installe se prolonge plusieurs heures, une mydriase fixée et une atrophie irienne s'installent définitivement. On observe alors un syndrome d'Urrets-Zavalia [19]. Pour éviter ce bloc pupillaire, il convient de provoquer une mydriase pharmacologique postopératoire immédiate ou de réaliser une iridotomie périphérique.

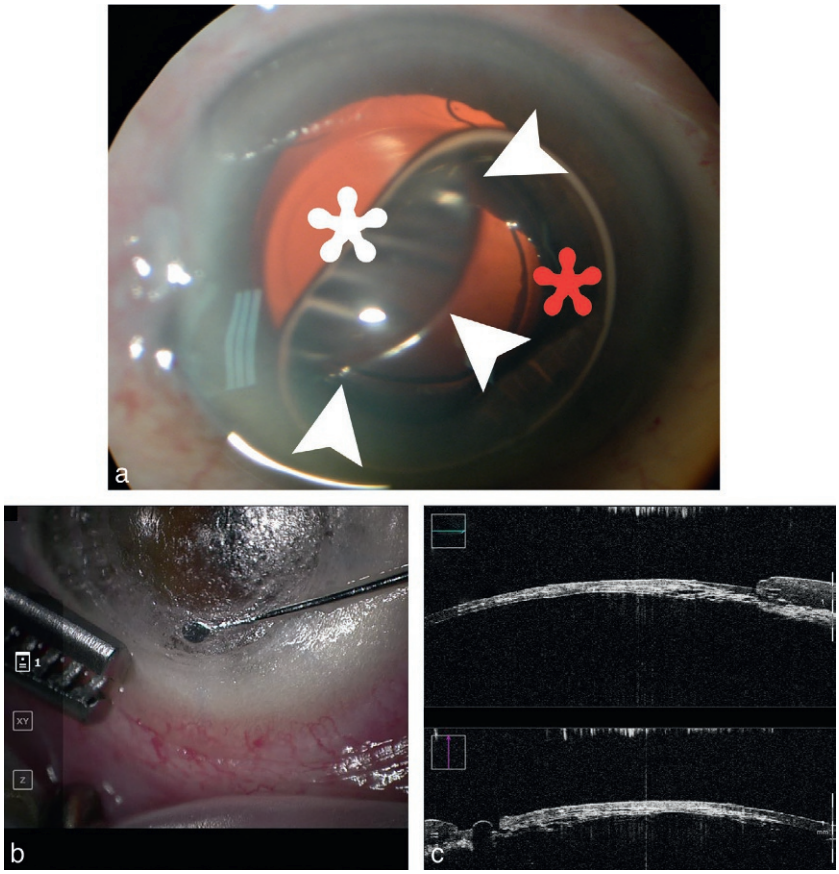


Fig. 26-6 ***Utilisation d'air filtré lors de procédures chirurgicales de segment antérieur.***
a. Injection d'une bulle d'air (astérisque rouge) pour créer un contraste en chambre antérieure et ainsi révéler une poche de décollement descemétique (têtes de flèche et astérisque blancs). **b, c.** Pneumodissection stromale postérieure au cours d'une kératoplastie lamellaire antérieure aidant à la dissection couche par couche (**b**) et à la visualisation du lit stromal résiduel en OCT peropératoire (**c**).

26.2. Dispositifs adjuvants à la chirurgie du segment postérieur

F. Azan, V. Pierre-Kahn, P.-R. Rothschild

Introduction

La chirurgie vitréorétinienne a connu des progrès considérables au cours des deux dernières décennies, essentiellement liés au caractère mini-invasif de l'instrumentation, mais également à l'amélioration des systèmes de visualisation de type « grand champ ». L'ablation du vitré (vitrectomie) est une étape préalable à toute chirurgie vitréorétinienne endoculaire.

De nombreux dispositifs médicaux sont utilisés au cours de cette chirurgie en adjuvants du geste opératoire, comme les liquides d'infusion ou les colorants, ou comme tamponnements postopératoires. La connaissance des propriétés physicochimiques, des bonnes indications, de la mise en œuvre adéquate et la vigilance à l'égard des complications spécifiques de chaque dispositif adjuvant en chirurgie vitréorétinienne sont fondamentales pour le chirurgien afin d'optimiser le rapport bénéfice/risque chez les patients opérés.

Nous n'aborderons pas dans ce chapitre les dispositifs médicaux utilisés dans la chirurgie de la rétine par voie extraoculaire (matériaux d'intentation).

Pharmacologie des substituants du vitré

La vitrectomie requiert l'utilisation en per- et postopératoire d'une substitution du vitré. Il existe des substituts de vitré à durée de vie courte, comme les solutés d'infusion lors de la vitrectomie ; des substituts de vitré à durée de vie intermédiaire (plusieurs jours à plusieurs semaines), comme les gaz intraoculaires ; et des substituts de vitré à durée de vie indéterminée, comme les silicones. Le « cahier des charges » de ces substituts de vitré est qu'ils soient transparents, élastiques, capables de « tamponner » le stress oxydant intraoculaire et qu'ils soient biocompatibles.

SUBSTITUTS DE VITRÉ À DURÉE DE VIE DÉTERMINÉE

SUBSTITUTS DU VITRÉ À L'ÉTAT LIQUIDE

Sérum salé isotonique

L'utilisation de chlorure de sodium (NaCl 0,9 %) isotonique comme soluté d'infusion au cours de la vitrectomie a été abandonnée en raison du risque de survenue d'un œdème cornéen obérant la visualisation du fond d'œil en cours de chirurgie.

Ringer lactate

Le Ringer lactate est un soluté qui contient du potassium, du calcium et des lactates, permettant de retarder la survenue d'un œdème cornéen ; néanmoins, sa relative hypotonicité, son acidité et l'absence de sources énergétiques pour le métabolisme cellulaire en limitent l'utilisation.

BSS® (*balanced salt solution*)

Le BSS®, introduit dans les années 1960, est utilisé au cours des vitrectomies et en post-vitrectomie immédiat. Il contient du chlorure de magnésium et de l'acide citrique en guise de tampon. Des améliorations ont été apportées au BSS®, sous la forme du « BSS® plus » qui contient, en plus, d'autres composants essentiels, comme le glutathion (sous forme oxydée) ou le bicarbonate de sodium en guise de tampon.

SUBSTITUTS DU VITRÉ À L'ÉTAT GAZEUX

Généralités/historique

L'utilisation de gaz intraoculaires a commencé il y a plus d'un siècle essentiellement pour la chirurgie du décollement de rétine.

Le mécanisme d'action des gaz intraoculaires est imparfaitement compris. Certains considèrent que ce sont la poussée d'Archimède et la tension de surface du gaz qui permettent, grâce à un contact intime entre la bulle de gaz et la déchirure, de tamponner celle-ci. Ce tamponnement permet ensuite au liquide sous-rétinien résiduel d'être réabsorbé par l'épithélium pigmentaire. D'autres considèrent que le volume occupé par la bulle de gaz modifie les courants liquidiens intravitréens, empêchant le liquide résiduel présent dans la cavité de passer par la déchirure, sous réserve que les tractions vitréorétiniennes aient été levées. Cette deuxième théorie pourrait expliquer l'absence de récidive des décollements de rétine avec déchirure inférieure malgré la présence d'un ménisque liquidien inférieur. D'un point de vue pratique, l'utilisation des gaz intraoculaires nécessite une bonne compréhension de leurs propriétés physicochimiques pour une utilisation raisonnée et pour éviter les complications nombreuses en cas de mésusage. Le clinicien doit également connaître l'expansion de chaque gaz utilisé, sa concentration expansive et la durée de vie (tableau 26-3).

Propriétés physicochimiques

L'équilibre entre la quantité de molécules d'un soluté (gaz d'intérêt) dissoutes dans une phase liquide et présentes dans une phase vapeur est régi par la loi de Henry. Pour une bulle de gaz située dans une cavité vitréenne, il y existe une relation de proportionnalité entre la quantité de gaz dissous dans le vitré et la pression partielle de ce gaz dans la bulle. Dans la théorie des gaz parfaits, la pression partielle est la pression qu'exercerait ce soluté s'il était présent seul dans le volume considéré.

Pour avoir un ordre de grandeur, la pression partielle veineuse pour le diazote (N_2) est de 590 mmHg, pour le dioxygène (O_2) de 40 mmHg, pour le dioxyde de carbone (CO_2) de 45 mmHg. Dans une bulle d'air injectée dans la cavité vitréenne, après équilibre, on peut donc s'attendre à avoir les mêmes proportions de pressions partielles avec en plus 47 mmHg de vapeur saturante pour l'eau. Pour rappel, l'air est essentiellement composé de 79 % de diazote et 21 % de dioxygène. La vitesse des échanges de molécules entre la phase liquide et la phase gazeuse est différente en fonction des molécules considérées. Elle est semblable pour le diazote, le dioxygène et le dioxyde de carbone, mais environ 4 fois plus lente pour le SF_6 (hexafluorure de soufre). Globalement les perfluorocarbones, dont la chaîne carbonée est longue, ont une solubilité moins élevée, et leur dissolution est plus lente (voir tableau 26-3).

Lorsqu'on injecte une bulle de gaz pur dans la cavité vitréenne, trois phases successives se déroulent : une phase d'expansion, une phase d'équilibration puis une phase de dissolution. Si on prend l'exemple du SF_6 pur dans la cavité vitréenne, il y a dans un premier temps principalement un appel des molécules de diazote, et dans une moindre mesure de dioxygène et dioxyde de carbone, qui passent du vitré vers la bulle. La bulle s'expand pendant une durée de 24 heures environ au cours de laquelle son volume double, et ce, jusqu'à

Tableau 26-3 – Caractéristiques des gaz à usage intraoculaire.

Type de gaz	Poids moléculaire (g/mol)	Expansion	Délai d'expansion	Concentration non expansive	Durée de résorption complète
Air	29	–	–	–	7 jours
SF_6	146	×2	24 h	20 %	4 semaines
C_2F_6	138	×3	48 h	17 %	6 semaines
C_3F_8	188	×4	72 h	14 %	8 semaines

équilibre des pressions partielles. Parallèlement, selon la loi de Henry, le SF_6 est dissous dans le liquide vitréen et il est éliminé par voie sanguine en dehors du globe oculaire, mais beaucoup plus lentement. Ce n'est donc qu'après l'équilibration des pressions partielles du diazote qu'une phase de décroissance de la taille de la bulle survient, jusqu'à sa disparition complète, au bout de plusieurs jours, en fonction du volume initialement injecté et de l'intégrité anatomique de l'œil. En effet, la résorption complète de gaz peut être deux fois plus rapide dans un œil vitrectomisé aphake que dans un œil phake non vitrectomisé [20].

Lorsque l'on injecte un mélange de SF_6 dit isovolumétrique ou « non expansif », soit SF_6 20 %-air 80 %, la bulle ne subit pas d'expansion car elle est d'emblée en phase d'équilibration et diminue progressivement pendant 3 semaines, au fur et à mesure que le SF_6 est dissous et évacué en dehors du globe. Lorsque l'on injecte de l'air, celui-ci est d'emblée à l'équilibre ; il n'y a donc pas de phase d'expansion et la dissolution démarre d'emblée. L'utilisation d'air est, de ce point de vue, moins dangereuse et doit être privilégiée autant que possible en pratique clinique [21].

Le protoxyde d'azote (N_2O) est plus de 30 fois plus soluble que l'azote dans le sang. En cas d'utilisation de ce gaz d'anesthésie (également appelé « gaz hilarant »), il diffuse dans la bulle pour équilibrer sa pression partielle dans le sang qui peut être de plusieurs centaines de mmHg si un mélange de protoxyde d'azote 70 %-oxygène 30 % est utilisé. Mais cela se fait à un rythme beaucoup plus rapide que l'évacuation de l'azote, et n'est pas compensé par la résorption d'humeur aqueuse. Il s'ensuit une hypertonie correspondante pouvant aller jusqu'à la perte fonctionnelle du globe oculaire par non-perfusion de la rétine [22].

La loi de Boyle-Mariotte stipule que le produit du volume par la pression est constant si la température ne varie pas. Lors d'un voyage en avion, la pression est régulée, c'est-à-dire maintenue à une «altitude cabine» équivalente d'environ 1850 mètres, soit 600 mmHg. Une bulle de gaz intravitréen subit donc une expansion rapide, représentant 25 % de son volume initial en quelques minutes. Cela peut entraîner une augmentation de pression qui peut être très importante (760-600 = 160 mmHg) en cas de bulle complète, car aucune expansion de la bulle n'est alors possible [23].

Indications en pratique courante

Décollement de rétine rhegmatogène

Le tamponnement intraoculaire par un gaz est essentiel dans la prise en charge des décollements de rétine, que ce soit au cours de la vitrectomie d'une intervention chirurgicale par voie externe. Le choix du type de gaz et son caractère expansif ou non dépendent de la localisation des déhiscences. Après vitrectomie, des déhiscences localisées dans le cadran supérieur peuvent bénéficier d'un tamponnement interne par de l'air [21]. En effet, l'adhérence choriorétinienne générée par le laser ou la cryothérapie, nécessitant 2 ou 3 jours, est parfaitement couverte par la durée de résorption de l'air, qui est d'environ 7 jours. En revanche, les déhiscences localisées sous les méridiens horizontaux ou à « 6 heures » nécessitent le recours à un gaz à durée prolongée, de type SF_6 ou C_2F_6 (hexafluoroéthane). L'utilisation de ces gaz est généralement non expansive pour limiter les risques de complications. En cas de prolifération vitréorétinienne, le C_3F_8 (octafluoropropane) est privilégié. Pour la chirurgie par voie externe, les gaz sont souvent utilisés en fin de chirurgie pour maximiser le taux de succès. En effet, lorsque la rétine est fortement décollée et donc loin de l'indentation, le tamponnement par gaz favorise le rapprochement entre la déhiscence et l'indentation sous-jacente. On utilise soit de l'air, soit du gaz pur en faible quantité. Habituellement, la cavité vitréenne supporte

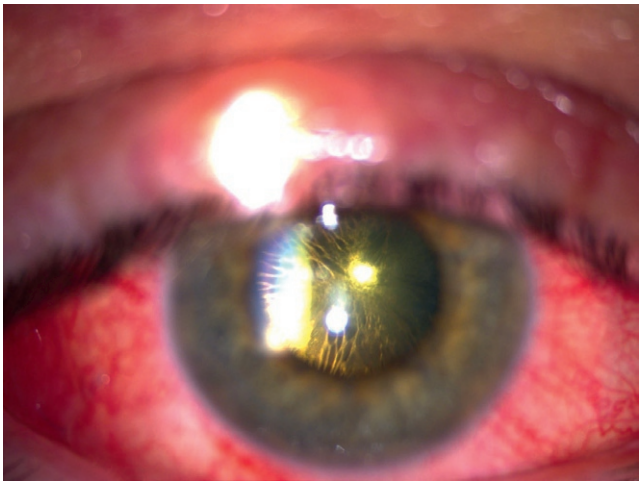


Fig. 26-7 ***Cataracte liée au gaz intraoculaire d'aspect typique décrit en « feuille de fougères ».***

l'injection de 1 ml de gaz après ponction transsclérale du liquide sous-rétinien ou paracentèse d'humeur aqueuse. Idéalement, une injection de 1 ml d'air est réalisée ou 0,5 ml de SF_6 pur, qui voit son volume passer à 1 ml après 24 heures.

Trou maculaire

Le tamponnement interne par gaz est également indispensable au cours de la chirurgie des trous maculaires. Néanmoins, le choix du gaz à utiliser est mal codifié, de même que le positionnement postopératoire. Le gaz utilisé est généralement non expansif et sa durée de vie adaptée à la taille du trou maculaire. De même, le positionnement postopératoire face vers le sol ainsi que sa durée dépendent, pour certains auteurs, de la taille du trou maculaire.

Hématome maculaire

Les hématomes maculaires peuvent bénéficier d'un déplacement pneumatique, le sang de l'espace sous-fovéolaire étant déplacé vers la rétine périphérique. Le gaz peut alors être injecté directement dans la cavité vitréenne sans vitrectomie préalable ou après vitrectomie. Dans ce dernier cas, il n'est pas rare de procéder à une injection sous-rétinienne pour réaliser un vaste décollement de rétine et favoriser le déplacement pneumatique. Le liquide injecté en sous rétinien peut-être du BSS® avec ou sans anti-VEGF, un thrombolytique (activateur tissulaire du plasminogène [rtPA]), voire de l'air.

Autres indications

Le tamponnement par de l'air est utilisé par certains chirurgiens à la fin de toute chirurgie vitréorétinienne pour favoriser l'étanchéité des sclérotomies (sans sutures), maintenir la pression intraoculaire et diminuer le risque d'endophtalmie.

Mise en œuvre – utilisation pratique

La mise en place d'un tamponnement par gaz se fait en général soit par injection intravitréenne d'un faible volume d'air ou de gaz pur (au maximum 1 ml), soit par la réalisation d'un échange liquide-air. Une fois le liquide retiré en totalité, la cavité vitréenne est remplie d'air. Secondairement, un échange air-gaz est réalisé avec un volume de 25 à 50 ml pour équilibrer la concentration du gaz entre la seringue et la cavité vitréenne. La préparation du mélange air-gaz non expansif est une étape à risque d'erreur humaine, nécessitant la supervision de plusieurs intervenants (chirurgien, aide opératoire, infirmière de bloc opératoire). Il est indispensable de terminer l'intervention avec un œil en normotension et de vérifier la bonne perfusion de la papille. À la fin de l'intervention, un bracelet est placé

au poignet du malade indiquant que celui-ci présente du gaz intraoculaire. Ce bracelet indique à tout professionnel de santé la contre-indication à l'utilisation de protoxyde d'azote.

Complications

Cataracte

L'utilisation de gaz intraoculaire risque d'entraîner en aigu une cataracte sous-capsulaire typique dite en « feuilles de fougères » (fig. 26-7). Celle-ci gêne la visualisation du fond d'œil, mais régresse généralement à la disparition du gaz. À distance, une cataracte corticonucléaire est fréquente dans les mois ou années suivant la chirurgie vitréorétinienne.

Hypertonie

Les hypertonies sont plus fréquentes avec le gaz expansif et très rares avec l'air. Une thérapeutique anti-hypertensive est fréquemment mise en place à titre systématique en postopératoire. Le patient est systématiquement prévenu de la contre-indication formelle de prendre l'avion ainsi que de séjourner en altitude (à partir de 800 mètres) pour les raisons évoquées précédemment.

Hypotonie

L'hypotonie postopératoire est en général liée à une fuite au niveau des sclérotomies et nécessite une reprise chirurgicale pour suturer et procéder à un complément d'injection de gaz. Le risque évolutif de l'hypotonie est la survenue d'une hémorragie expulsive ou la récidive du décollement de rétine.

Autres complications

La capture d'implant par l'iris et une migration du gaz en chambre antérieure peuvent survenir. Si une bulle passe en chambre postérieure entre l'iris et le cristallin, provoquant un blocage pupillaire aigu, une reprise chirurgicale s'impose afin de reformer la chambre antérieure.

■ SUBSTITUTS DU VITRÉ À DURÉE DE VIE INDÉTERMINÉE

HUILES DE SILICONE

Généralités et historique

L'huile de silicone a été expérimentée pour la première fois chez le lapin en tant que tamponnement en 1958. Quatre ans plus tard, son utilisation chez l'homme a débuté, puis s'est répandue dans les années 1970. Elle n'a cependant été approuvée aux États-Unis par la Food and Drug Administration (FDA) qu'en 1994.

Le terme « silicone » renvoie à sa composition de polymère composé d'une chaîne silicium-oxygène, au sein de laquelle des groupements organiques peuvent être utilisés pour relier plusieurs chaînes. La dénomination d'huile est liée à son hydrophobie et sa viscosité.

Le silicone le plus utilisé depuis les années 1980 est le polydiméthylsiloxane (PDMS) (fig. 26-8). Les principales indications sont les décollements de rétine (DR) compliqués de prolifération vitréorétinienne (PVR), les décollements par déchirure géante ou sur rétinite virale. Les huiles de silicone sont présentées sous forme de seringues préremplies. Elles ont une viscosité de 1000 à 5000 centistokes (cSt), et une densité légèrement inférieure à l'eau (0,97).

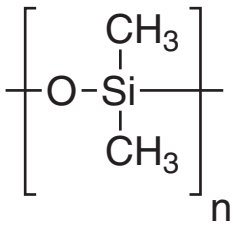


Fig. 26-8 *Formule du monomère de poly-diméthyl-siloxane (PDMS).*

Propriétés physicochimiques

Caractéristiques chimiques

Les silicones sont des polymères avec un squelette de répétition de liaisons Si-O et deux radicaux organiques (chaînes latérales) sur chaque atome de Si (sauf l'atome terminal lié à trois radicaux). Les propriétés des silicones dépendent de la taille de la molécule et de la nature des radicaux. Le radical méthyle est le plus courant pour les huiles de silicone médicales (deux radicaux méthyles pour le diméthylsiloxane, ou un radical méthyle et un radical phényle pour le PDMS). Des radicaux vinyle, hydrogène, groupe phényle, groupe trifluoropropyle permettent de créer des silicones de consistance et propriétés physiques différentes. Le silicone 1000 cSt, est un mélange de polymère de poids moléculaire d'environ 37 kDa et le silicone 5000 cSt de 65 kDa.

Caractéristiques physiques

La *densité* des huiles de silicone est inférieure à 1 (environ 0,97), expliquant leur tendance à flotter dans la cavité vitréenne et leur faible capacité de déplacer du liquide comparativement à l'air ou aux gaz.

La *tension de surface* se mesure en dynes/cm (à une température donnée). Par exemple, la tension de surface de l'interface eau/air est 70 à 37 °C, celle de l'interface silicone/air est de 20, celle de l'interface silicone/eau est de 44. Plus la tension de surface de l'interface silicone/liquide sous-rétinien est élevée, meilleur est l'effet d'obturation de la déhiscence. De plus, la tension de surface conditionne la forme de la bulle : avec une tension de surface élevée, la bulle a moins tendance à se séparer en bulles plus petites.

La *viscosité* est une propriété physique du liquide. Plus elle est élevée, plus la différence de pression nécessaire pour faire avancer le liquide dans une tubulure est grande. Elle se mesure en centistokes (1 cSt = 10^{-6} m^2/s). Elle dépend de la longueur des chaînes du polymère, et donc de leur poids moléculaire. La viscosité n'influe pas sur l'efficacité de l'obturation des déhiscences.

Principales indications

La principale indication est le DR compliqué de PVR encore active. Le tamponnement par huile de silicone permet une vision moyennant une hypermétropisation d'environ 6 dioptries chez le patient phake, car l'huile de silicone possède un indice de réfraction supérieur à celui du vitré (1,4 versus 1,33). Cette vision utile est appréciable chez le patient monophtalme ou devant voyager en avion (contre-indication à l'utilisation de gaz).

Mise en œuvre

L'huile de silicone présentée en seringues préremplies est administrée au moyen d'un système pneumatique lié au dispositif de vitrectomie. Étant donné la viscosité importante de l'huile de silicone et la petite taille des canules, une pression importante (de l'ordre de 1 à 2 bars) est nécessaire pour faire progresser l'huile. Il est donc essentiel d'arrêter d'injecter quand la cavité vitréenne est pleine.

La durée du tamponnement est discutée au cas par cas. Un tamponnement long (supérieur à 6 mois) doit être évité. Le retrait de l'huile de silicone se fait habituellement au cours d'une vitrectomie trois voies en aspiration active mécanisée. Un soin particulier est accordé à la recherche de petites bulles

résiduelles ou à mobiliser une émulsion au contact des corps ciliaires.

Toxicité

Émulsification

L'émulsification correspond à la formation d'une suspension de minuscules bulles d'huile de silicone qui restent dispersées à l'interface entre l'huile de silicone et les liquides physiologiques [24]. Sa formation est liée à un abaissement de la tension de surface, favorisé par la présence de composés émulsifiants comme le sang, des protéines, des solutions ionisées, les viscoélastiques utilisés lors de la chirurgie de la cataracte, ou la présence d'impuretés (molécules résiduelles de bas poids moléculaire) dans une huile de silicone insuffisamment purifiée. Ces petites bulles extrêmement mobiles passent facilement par la zonule pour se retrouver dans la chambre postérieure puis antérieure, pouvant être à l'origine d'un hyperpion (fig. 26-9). Le risque d'émulsification augmente avec la durée du tamponnement.

Hypertonie oculaire postopératoire

Une hypertonie oculaire peut apparaître précocement après l'intervention. Il faut éliminer un excès de remplissage pouvant être suspecté en raison de l'effacement de la chambre antérieure, ce qui nécessite un retrait partiel de l'huile de silicone. Le mécanisme peut être un blocage pupillaire sur aphakie, l'huile de silicone empêchant l'humeur aqueuse de passer de la chambre postérieure à la chambre antérieure. Une iridectomie inférieure préventive en fin d'intervention doit être réalisée chez le patient aphake. Le traitement curatif est la réalisation d'une iridectomie inférieure soit au laser YAG, soit chirurgicalement.

Le passage massif de l'huile de silicone en chambre antérieure est responsable d'une hypertonie à chambre antérieure profonde, voire trop profonde. Le reflet brillant de l'huile sur la face antérieure de l'iris n'est pas évident à visualiser, mais est pathognomonique. Il faut retirer cette bulle en chambre antérieure rapidement et réaliser une iridectomie inférieure afin d'éviter que cela ne se reproduise. En cas de récidive, il faut souvent retirer totalement l'huile de silicone. Enfin, des hypertonies chroniques peuvent apparaître en rapport avec une obstruction du trabéculum. Une émulsion peut être visible soit directement à la lampe à fente si elle est importante, soit à la gonioscopie. Le retrait de l'huile de silicone n'a qu'un effet limité sur l'hypertonie, et la réalisation d'une chirurgie filtrante s'impose parfois.

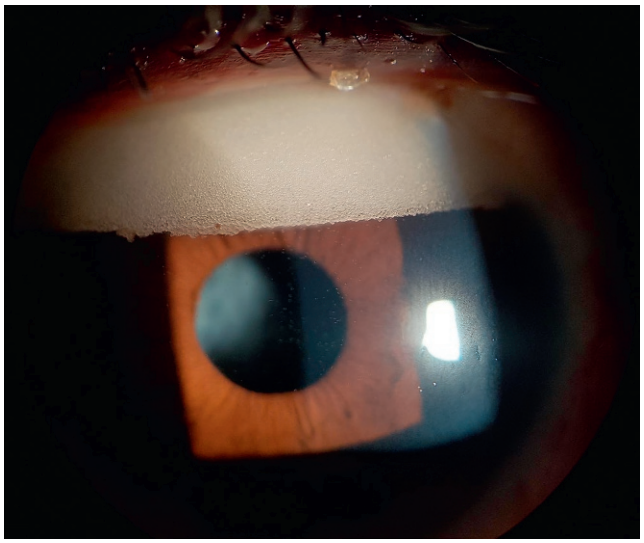


Fig. 26-9 *Émulsion d'huile de silicone en chambre antérieure formant un hyperpion.*

Kératopathie

Une kératopathie en bandelette peut apparaître progressivement après plusieurs mois ou années de tamponnement (fig. 26-10). Elle est souvent associée à un passage d'émulsion ou de bulles de silicone en chambre antérieure. Le globe est souvent hypotone et n'est parfois plus fonctionnel.

Toxicité neurorétinienne

Quelques cas de scotome central ont été décrits, apparaissant au cours de l'ablation de l'huile de silicone, alors que l'examen préopératoire montre une bonne récupération visuelle de la première chirurgie [25]. Une augmentation de la concentration de potassium devant le pôle postérieur pourrait en être la cause.

De même, après un tamponnement long (plusieurs années), un tableau d'atrophie optique est possible, associant baisse d'acuité visuelle et pâleur papillaire alors que la rétine est réappliquée sans hypertonie. Histologiquement, des gouttelettes d'huile de silicone ont été retrouvées dans le nerf optique sur des yeux énucléés.

Cas particulier du silicone lourd

Lors de la réalisation d'une vitrectomie pour chirurgie de DR, devant la difficulté de tamponner efficacement et durablement une déhiscence inférieure, que ce soit avec du gaz ou de l'huile de silicone, l'idée de disposer d'un tamponnement « plus lourd » est apparue. Deux huiles de silicone lourdes sont commercialisées. L'Oxane HD® est un mélange de silicone 5700 mPas et de perfluorooctyl-5-méthyl-hex-2-ene (RMN-3), une oléfine mixte fluorée hydrogénée. Sa viscosité est de 3800 mPas et sa densité de 1,02. Le Densiron 68® est un mélange de 30,5 % de F_6H_8 (perfluorohexyloctane) et 69,5 % d'huile de silicone 5000 mPas. Sa viscosité est de 1400 mPas.

Les complications rapportées sont les mêmes qu'avec l'huile de silicone conventionnelle, avec peut-être moins d'émulsification mais des risques d'hypertonie au moins équivalents [26]. Des réactions inflammatoires se retrouvent avec les deux huiles de silicone lourdes.

Le retrait de l'huile de silicone lourde peut être problématique.

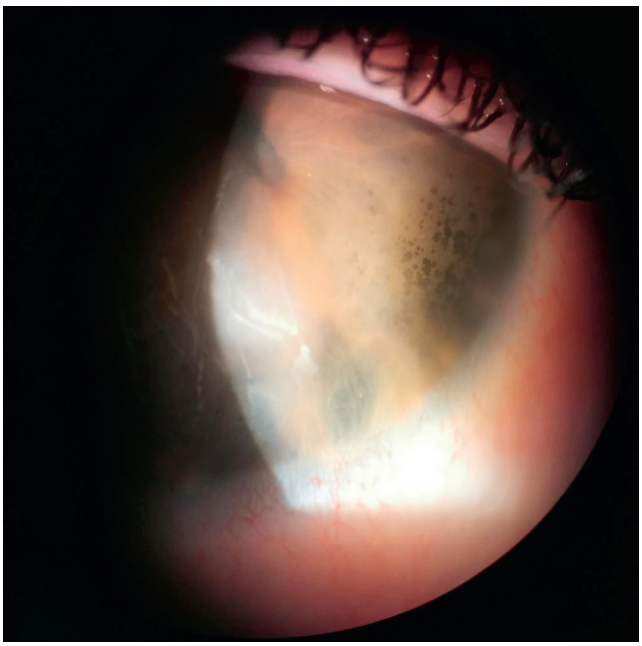


Fig. 26-10 *Kératopathie en bandelette après tamponnement prolongé sur œil en séclusion pupillaire et athalamie.*

PFCL

Généralités et historique

Les perflorocarbones liquides (PFCL) sont des liquides de haute densité appartenant à la famille des fluorocarbures. Ils ont été utilisés en médecine après que Clark Jr et Gollan [24] ont démontré, en 1966, que des mammifères survivaient plusieurs semaines dans des enceintes remplies de substances fluorocarbonées liquide et en présence d'oxygène. Par la suite, Shaffer et al. ont confirmé la capacité des PFCL de transporter l'oxygène et ont évalué leur développement comme de potentiels substituts du sang [25]. Mais c'est à Chang et al. qu'il revient, dès 1987, d'avoir introduit in vitro puis in vivo les PFCL comme outils adjuvants dans la chirurgie des DR complexes (en particulier par déchirure géante) avec PVR [26]. Depuis leur première utilisation en ophtalmologie chez l'homme, les PFCL ont amélioré les taux de réapplication rétinienne et leurs indications en chirurgie vitréorétinienne se sont accrues. Il s'agit de dispositifs médicaux utilisés pour le tamponnement rétinien peropératoire provisoire. Leur ablation complète en fin de chirurgie est consensuelle.

Propriétés physicochimiques et domaines d'applications

Les PFCL sont des hydrocarbures fluorés synthétiques liquides à plus de cinq atomes de carbone. Ils sont inodores, incolores, ont une faible viscosité et une densité deux fois plus élevée que celle de l'eau. Ils sont non miscibles à l'eau ou à la plupart des solvants organiques. Il existe plusieurs PFCL utilisés en chirurgie vitréorétinienne. Le tableau 26-4 résume les caractéristiques physicochimiques des quatre principaux (voir aussi fig. 26-11).

Les PFCL sont des outils extrêmement utiles en chirurgie vitréorétinienne pour les raisons suivantes.

- Leur grande transparence optique et leur faible indice de réfraction (1,27–1,31 à 20 °C), inférieur à celui de l'eau, permettent une excellente visualisation des manœuvres chirurgicales à travers une interface PFCL-BSS® ou PFCL-silicone bien visible.
- Leur tension de surface (15 dynes/cm) est bien inférieure à celle de l'eau, garantissant ainsi la constitution d'une bulle unique lorsqu'ils sont correctement injectés dans l'œil. Elle est similaire à celle des silicones mais nettement moins élevée que celle des gaz.
- Leur densité élevée (1,7–1,9 g/cm^3 – près de deux fois celle de l'eau) plaque le neuro-épithélium contre l'épithélium pigmentaire, d'arrière en avant, permettant de déplacer, de drainer le liquide sous-rétinien antérieurement. Leur force de tamponnement sur la rétine est 10 fois supérieure à celle de l'huile de silicone à volume identique.
- Leur faible viscosité à 25 °C (1-3 cSt) permet leur injection et leur aspiration aisée au travers d'aiguilles jusqu'à 30 G de diamètre.
- Leur point d'ébullition élevé permet la cryothérapie transsclérale ou l'endo-photocoagulation sous PFCL sans en altérer leur structure. Ils n'absorbent pas les radiations des lasers intraoculaires argon ou diode.
- Leur faible pression de vapeur empêche le passage de l'état liquide à l'état gazeux lors d'une baisse de la pression atmosphérique. Ainsi, la présence de petites bulles de PFCL résiduelles sous-rétiniennes ne s'expandent pas lors d'une montée en altitude ou d'un trajet en avion. Notons, cependant, que le perfluoro-n-octane possède une pression de vapeur 4 fois supérieure à celle de la perfluorodécaline, ce qui lui confère un avantage théorique particulier, celui de s'évaporer lors d'un échange liquide-gaz. Ainsi, les quelques microbulles laissées en fin d'échange PFCL-gaz peuvent disparaître par évaporation.
- Les PFCL à l'état pur sont biologiquement inertes et sans toxicité démontrée sur les tissus oculaires. Ils sont radio-opaques. Un reliquat de PFCL se présente comme une hyperdensité intraoculaire au scanner.

Indications en pratique courante

Chirurgie du décollement de rétine

Après réalisation d'une vitrectomie centrale et périphérique, l'injection du PFCL, débutée au pôle postérieur, permet, à

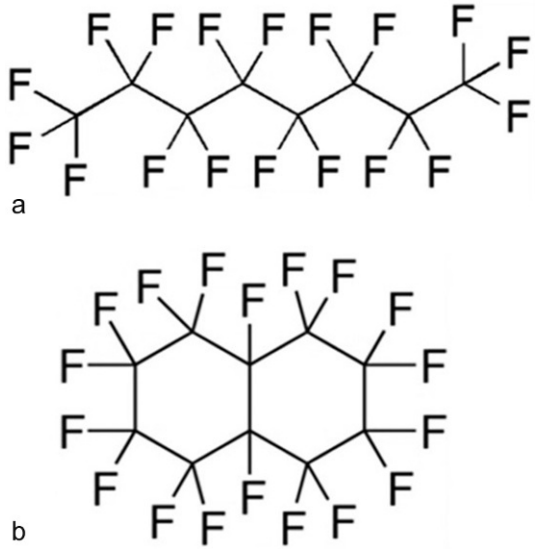


Fig. 26-11 ***Formules du perfluoro-octoane (a) et de la perfluorodécaline (b).***

Tableau 26-4 – Principaux PFCL utilisés en ophtalmologie.

PFCL	Formule chimique	Poids moléculaire (Da)	Densité (g/cm^3)	Tension de surface (dynes/cm à 25 °C)	Indice de réfraction	Pression de vapeur (mmHg à 37 °C)	Viscosité (cSt à 25 °C)	Point d'ébullition (C°)
Perfluoro-n-octane	C_8F_{18}	438	1,76	14	1,27	50	0,8	103
Perfluorodécaline	$C_{10}F_{18}$	462	1,94	16	1,31	13,5	2,7	142
Perfluorophénanthrène	$C_{14}F_{24}$	624	2,03	16	1.33	< 1	8,03	215
Perfluoropentane	C_5F_{12}	288	1,63	9,5	1,33	630	0,4	29

cSt : centistokes.

mesure que son niveau augmente, de réappliquer la rétine du pôle postérieur vers la périphérie. Le liquide sous-rétinien est progressivement drainé de l'espace sous-rétinien vers la cavité vitréenne au travers de la déhiscence rétinienne périphérique (fig. 26-12). Par ailleurs, la réalisation de la vitrectomie périphérique et le raccourcissement de la base vitréenne sont facilités par l'usage de PFCL injecté jusqu'à l'équateur. Il n'est pas utile d'injecter le PFCL au-dessus de la déhiscence la plus antérieure car, une fois cette dernière au contact de l'épithélium pigmentaire, aucun drainage n'est possible. Un « pneu » de décollement rétinien arciforme périphérique antérieur, au-dessus du niveau du PFCL, traduit le séquestre du liquide sous-rétinien résiduel alors sous tension. En l'absence de déhiscences périphériques retrouvées en préopératoire, l'examen attentif de ce « pneu » permet souvent de démasquer l'origine du décollement. Une indentation sclérale dynamique facilite la mise en évidence d'une déhiscence minime au travers de laquelle est visualisée l'issue du liquide sous-rétinien pigmenté vers la cavité vitréenne (fig. 26-13).

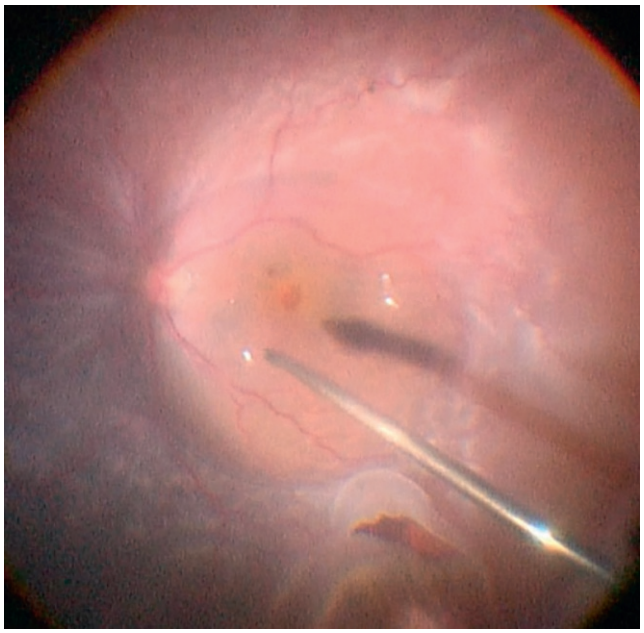


Fig. 26-12 ***Réapplication rétinienne d'un décollement de rétine total par déchirure supérieure et trou maculaire.***
Le PFCL réapplique initialement le pôle postérieur.

Décollement de rétine par déchirure géante

L'apport des PFCL dans le traitement de ces décollements est devenu incontournable depuis la première description par Chang en 1989 [27]. Ceux-ci permettent de désinverser et réappliquer l'inversion rétinienne (fig. 26-14), de réappliquer les bords de la déchirure géante, de disséquer des nœuds de PVR antérieurs sur une rétine stabilisée et de réaliser la rétinopexie par laser sur le bord postérieur de la déchirure réappliquée.

Décollement de rétine sévères par PVR

L'usage des PFCL permet d'ouvrir un pôle postérieur maintenu étroit par une PVR postérieure et de disséquer avec une excellente visibilité les membranes rétractiles prérétiniennes postérieures. Ces dissections peuvent se réaliser sous PFCL, la rétine étant stabilisée. La gestion d'une rétinectomie relaxante antérieure sur plus de 180° en inférieur est aussi grandement facilitée par ce tamponnement. En cas d'accident hémorragique lors de la rétinectomie, le PFCL qui réapplique son bord postérieur offre une prévention efficace au passage sous-rétinien du saignement.

Luxation postérieure cristallinienne

La phacofragmentation postérieure d'un cristallin luxé est facilitée par l'injection préalable de PFCL. Cela déplace antérieurement le matériel cristallinien qui flotte à sa surface et protège le



Fig. 26-14 ***Décollement de rétine par déchirure rétinienne géante avec inversion rétinienne qui ne peut être traité que par l'utilisation de PFCL.***
Source : V. Pierre-Kahn.

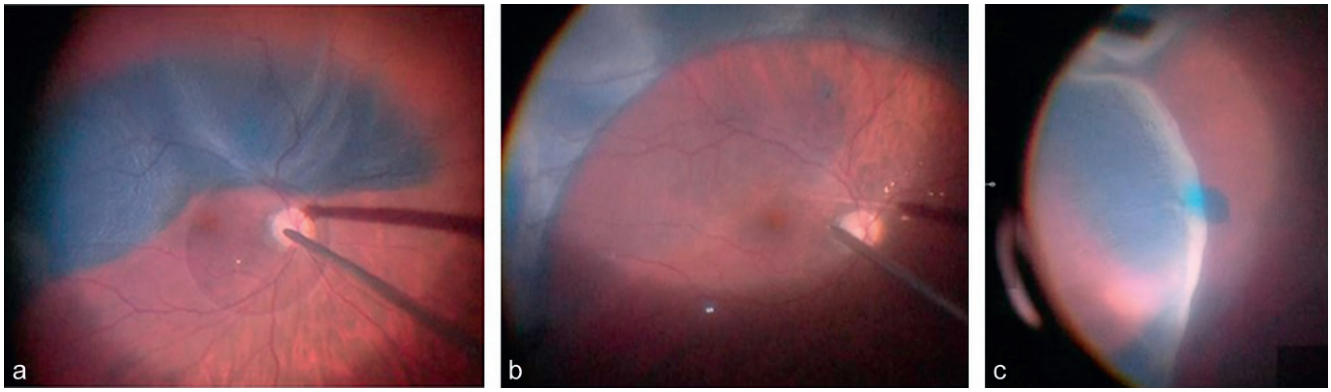


Fig. 26-13 ***Décollement de rétine inférieur sans déhiscence périphériques retrouvée.***
a. PFCL devant la papille. **b.** La rétine est progressivement réappliquée. **c.** Issue de liquide sous-rétinien coloré au niveau de la déhiscence ainsi identifiée.
Source : V. Pierre-Kahn.

pôle postérieur de projections de fragments cristalliniens potentiellement traumatiques.

Luxation postérieure d'implant

Le PFCL permet de déplacer un implant reposant au pôle postérieur vers le centre de la cavité, permettant sa préhension à la pince sans risque de blessure rétinienne.

Hématome choroïdien

Le drainage transscléral de l'hématome choroïdien lysé peut induire une hypotonie à l'origine d'une récidive hémorragique. Le maintien d'une pression de perfusion élevée (BSS®) par une ligne de perfusion est parfois associé à l'injection de PFCL qui facilite le déplacement antérieur de l'hématome vers la sclérotomie antérieure. Le PFCL est parfois d'emblée injecté dans une cavité vitréenne collabée – rendue quasi virtuelle par la coalescence de volumineuses poches de décollement hématiques choroïdiennes – pour initier leur drainage antérieur.

Trous maculaires

En cas de DR du pôle postérieur associé à un trou maculaire, le pelage de la limitante interne préalablement colorée est plus aisé sous PFCL qui réapplique et stabilise le pôle postérieur (fig. 26-15). L'utilisation d'un tissu de comblement (volet libre de membrane limitante interne, greffe de membrane amniotique, autogreffe de rétine) dans la chirurgie des grands trous maculaires peut nécessiter l'utilisation transitoire d'une bulle de PFCL recouvrant l'aire maculaire (fig. 26-16).

Mise en œuvre – technique d'utilisation des PFCL

Le PFCL doit être injecté dans une cavité préalablement vitrectomisée. L'injection est lente, réalisée devant la papille, au moyen d'une aiguille longue, de diamètre adapté au trocart (27 G le plus souvent). Le niveau est haussé en maintenant l'extrémité de l'aiguille dans la bulle afin de conserver une bulle unique en veillant à éviter une hypertonie. L'injection en regard d'une déhiscence rétinienne ne peut être poursuivie que si la rétine est réapplicable à cet endroit. À défaut, le passage sous-rétinien de PFCL est à craindre. Le PFCL doit être intégralement ôté en fin de procédure. Il est échangé par du BSS®, de l'air ou du silicone.

Toxicité des PFCL

Les PFCL, lorsqu'ils sont purs et uniquement utilisés pendant le temps chirurgical, ne sont pas toxiques. En dehors de ces conditions, les PFCL peuvent générer une cytotoxicité aiguë ou tardive.

Des cas de cécité précoce après usage peropératoire de PFCL, essentiellement du perfluoro-octane [28], ont été rapportés. À ce jour, la littérature fait état de près de 200 cas de nécrose rétinienne avec atrophie optique imputables à certaines marques de PFCL (AlaOcta®, BioOctane Plus®, Meroctane®). Ces PFCL ont été abandonnés. Cette cytotoxicité aiguë est liée à la présence d'impuretés : molécules partiellement fluorées avec persistance de composés carbonés non totalement fluorées. La *H value* d'un PFCL, mesurée par ionométrie, quantifie le nombre d'impuretés dans le produit. Un PFCL est considéré comme pur si sa *H value* (index définissant le degré de non-saturation des atomes de carbone par le fluor) est inférieure à 10 ppm. En Europe, le marquage CE constitue l'assurance qualité de tout dispositif médical mis sur le marché. Or, tous les lots de PFCL incriminés avaient obtenu le marquage CE selon les normes de l'époque (ISO-10993, ISO-16672, en 2015). Des méthodes d'analyse plus exigeantes de pureté et de cytotoxicité in vitro ont, depuis, été apportées afin de renforcer la sécurité des PFCL commercialisés (ISO-16672, en 2020) [29]. La cytotoxicité in vitro des PFCL est désormais évaluée sur des tissus proches de ceux où ils sont destinés à être utilisés (cellule pigmentaire de l'EP humain, explants neurorétiniens porcins). Un très haut niveau de purification est désormais exigé lors des procédés de fabrication.

Les PFCL ne doivent pas être laissés dans l'œil en fin de procédure. Leur toxicité chronique n'existe donc qu'en cas de mésusage des PFCL.

Complications des PFCL

Passage sous-rétinien

La fréquence du passage sous-rétinien de bulles de PFCL est évaluée entre 0,9 et 11 % des procédures chirurgicales. Ces bulles sont respectées lorsqu'elles n'impliquent pas la région centro-maculaire. En revanche, une bulle sous-maculaire entraîne une atrophie rétinienne localisée par mort des cellules de l'EP et des photorécepteurs, compromettant la fonction visuelle si elle

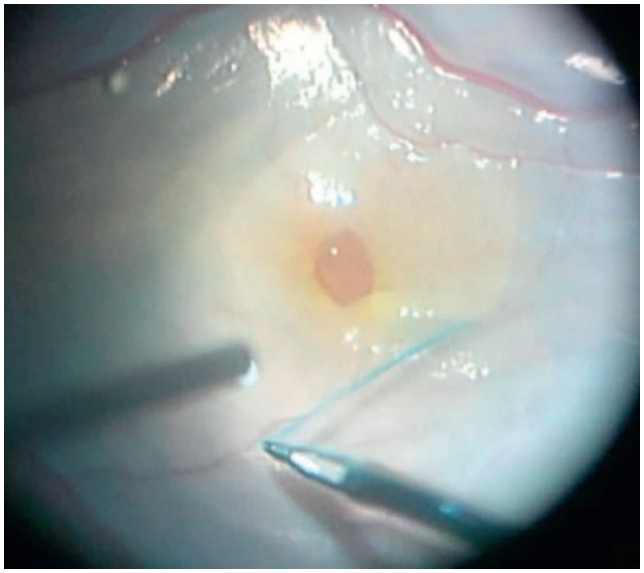


Fig. 26-15 ***Décollement de rétine avec trou maculaire décollé.***
La réapplication maculaire sous PFCL facilite le pelage de la membrane limitante interne autour du trou maculaire.
Source : V. Pierre-Kahn.

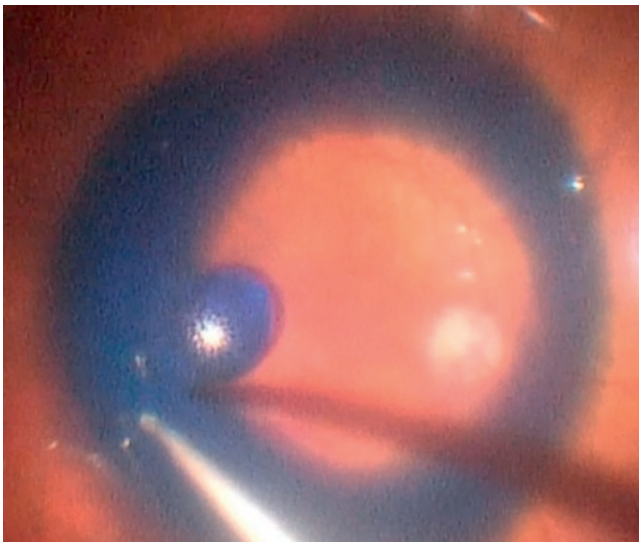


Fig. 26-16 ***Greffon de membrane amniotique (vert) positionné devant un grand trou maculaire, maintenu stable sous PFCL.***
Ménisque annulaire résiduel de BSS® (teinté en bleu BBG pour en améliorer la visibilité) autour de la bulle de PFCL.

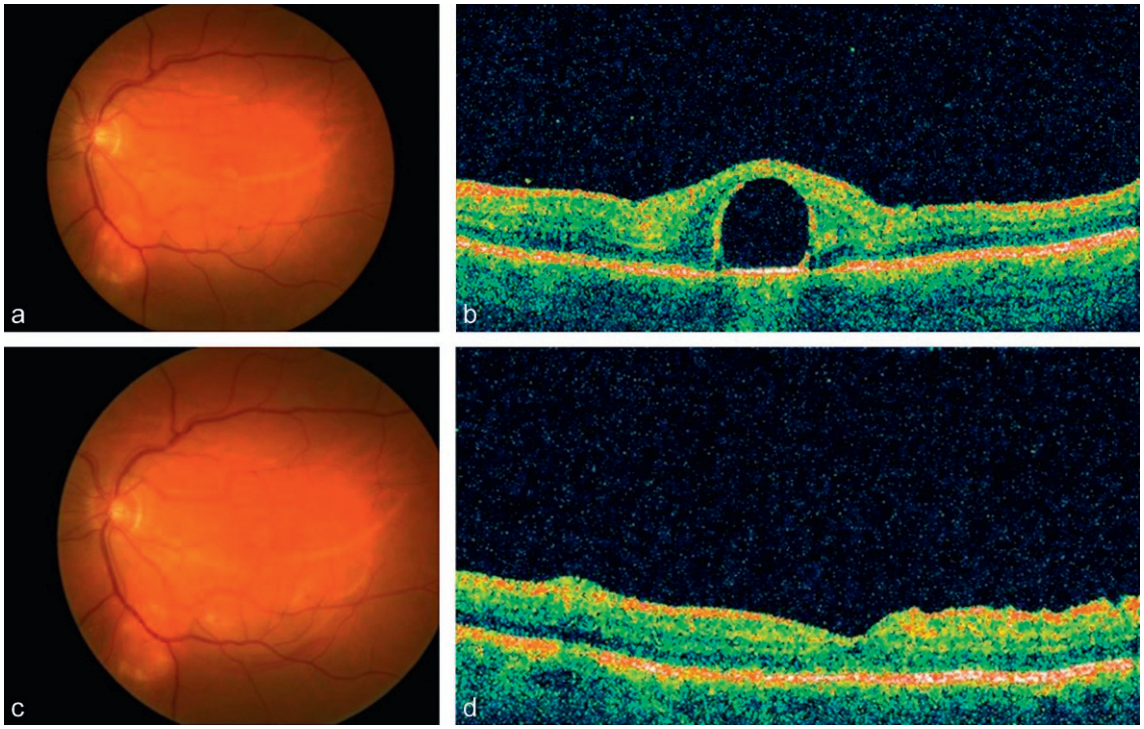


Fig. 26-17 **a, b.** ***Rétinophotographie et OCT montrant une bulle de PFCL en position rétrofovéale.***
c, d. Aspect à un mois après chirurgie de déplacement montrant une migration inférieurement en sous-rétinien.

n'est pas rapidement évacuée [30]. De bonnes récupérations anatomiques et fonctionnelles ont été rapportées (fig. 26-17). Plus récemment, l'aspiration directe du PFCL en transfovéal a été décrite, suivie d'un tamponnement gazeux pour éviter la constitution d'un trou maculaire [31].

Passage en chambre antérieure

À court terme, les modifications endothéliales cornéennes sont modérées et semblent directement liées au contact mécanique. La toxicité cornéenne endothéliale est temps-dépendante et débute précocement, entre 2 et 13 semaines, pouvant entraîner un œdème cornéen et une inflammation du segment antérieur. Des cas de glaucome secondaire ont été rapportés. Il est recommandé de retirer les bulles de PFCL de la chambre antérieure. L'aspiration du PFCL se fait idéalement en position assise, à la lampe à fente, après désinfection oculaire, sous anesthésie topique et blépharostat. Une aiguille 30 G est introduite horizontalement au niveau du limbe temporal inférieur, dirigée vers les microbulles de PFCL dans l'angle iridocornéen inférieur. Celles-ci sont ensuite aspirées.

Les colorants utilisés en chirurgie vitréorétinienne

■ COLORANTS DE L'INTERFACE VITRÉORÉTINIENNE – CHROMODISSECTION

GÉNÉRALITÉS HISTORIQUES

Bien qu'imparfaitement comprise, la physiopathologie des maladies de l'interface vitréorétinienne repose sur l'effet de traction du vitré lors de son décollement, ou sur un vitréoschisis. Le traitement de ces pathologies comporte une vitrectomie, l'ablation des membranes prémaculaires et éventuellement de la membrane limitante interne. Étant donné la grande finesse de la membrane limitante interne (2 µm), sa transparence et son adhérence, ce geste est délicat. L'utilisation des colorants du vitré, des membranes prémaculaires et de la limitante interne a grandement facilité le geste chirurgical ; néanmoins, des complications ont été décrites, nécessitant une certaine prudence dans leur utilisation.

PROPRIÉTÉS PHYSICOCHIMIQUES

Vert d'indocyanine ou infracyanine (ICG)

Le vert d'indocyanine est un colorant anionique tricarbocyanine de formule 2,2′-indo-6,7,6′,7′-dibenzocarbocyanine, de poids moléculaire de 775 Da. En ophtalmologie, il est principalement utilisé pour les angiographies du système vasculaire choroïdien. En effet, sa très forte hydrophilie (98 % de liaison aux protéines plasmatiques, en particulier les lipoprotéines A1) le confine au compartiment vasculaire choroïdien. La première description d'utilisation d'ICG pour colorer la membrane limitante interne remonte aux années 2000. À ce jour, son utilisation reste hors AMM. Il est peu utilisé en première intention en Europe à cause de la toxicité suspectée, mais il s'agit d'un excellent colorant de la membrane limitante interne. Sa concentration pour l'usage intravitréen varie entre 0,5 et 0,05 %

Bleu trypan

Le bleu trypan est un colorant azoïque disposant de quatre fonctions sulfonates. Son spectre d'absorption maximal se situe aux alentours de 607 nm dans le méthanol et 588 nm dans l'eau. Sa solubilité est de 1 % dans l'eau et aux alentours de 10 % dans l'éthylène glycol. Il s'agit d'un colorant vital utilisé dans de nombreux domaines de la médecine. En ophtalmologie, le bleu trypan est particulièrement utilisé pour colorer la capsule cristallinienne. En chirurgie vitréorétienne, le bleu trypan est un

mauvais colorant de la membrane limitante interne et est donc rarement utilisé dans cette indication. Lorsqu'il est utilisé, sa concentration varie entre 0,01 et 01 %.

Brilliant blue G (BBG)

Le BBG (ou bleu acide, bleu de Coomassie) est un colorant anionique dérivé de l'amino-triarylméthane avec d'excellentes capacités de coloration de la membrane limitante interne. En outre, il s'est révélé très bien toléré. Son utilisation est approuvée dans de nombreux pays en Europe à la concentration de 0,0 25 %. Pour faciliter son administration lors de l'injection dans la cavité vitréenne, du polyéthylène glycol est ajouté afin d'alourdir la solution finale et de favoriser son dépôt au niveau de la surface rétinienne.

Autres colorants

D'autres colorants, notamment en combinaisons, permettent de tirer bénéfice des différentes propriétés des colorants décrits précédemment. Par exemple, le MembraneBlue dual® comporte une association de bleu trypan (0,15 %), de BBG (0,025 %) et de polyéthylène glycol (4 %).

INDICATIONS

Les colorants de l'interface vitrorétinienne sont principalement destinés à faciliter le pelage de la membrane limitante interne (technique de la simple coloration). Certains auteurs préconisent la coloration du cortex vitréen (hyaloïde) ou de la membrane prémaculaire avant de procéder à la coloration de la membrane limitante interne (technique de la double coloration). En pratique courante, la membrane prémaculaire peut souvent être retirée sans coloration. Son ablation facilite et améliore secondairement la coloration de la membrane limitante interne.

MISE EN ŒUVRE

L'utilisation des colorants de l'interface vitréorétinienne est mal codifiée. En effet, le plus souvent, les colorants de l'interface vitrorétinienne sont injectés dans un œil rempli de BSS®; plus rarement, ils peuvent être injectés après un échange liquide-air. L'objectif est de faire rentrer en contact le colorant avec la surface rétinienne. Certains opérateurs lavent immédiatement la cavité vitréenne après injection; d'autres respectent un temps d'interaction entre le colorant et la surface vitrorétinienne allant de quelques secondes à plusieurs minutes.

Après lavage de la cavité vitréenne, la membrane limitante interne se colore en bleu ou en vert selon le colorant utilisé; la membrane prémaculaire, quant à elle, apparaît non colorée (coloration négative).

L'utilisation des colorants facilite le pelage des structures rétiniennes essentiellement par deux mécanismes concomitants : par augmentation du contraste lié à la coloration et par une interaction entre les molécules et la membrane limitante interne qui la rigidifie et facilite son ablation.

COMPLICATIONS

L'utilisation de l'ICG peut conduire à des complications : altération de l'épithélium pigmentaire, baisse d'acuité visuelle et déficit du champ visuel. Les mécanismes toxiques en jeu sont mal compris, mais la phototoxicité jouerait un rôle important – celle-ci doit être analysée en recherchant la source lumineuse utilisée (xénon ou halogène), la durée d'exposition (durée de la chirurgie) et l'intensité lumineuse en fonction de la distance entre la sonde d'endo-illumination et la rétine) –, ainsi que l'osmolarité de la solution utilisée.

COLORANTS DU VITRÉ – CHROMOVITRECTOMIE

Le principal colorant du vitré est l'acétate de triamcinolone (indication non reconnue par l'AMM du médicament). Ses cristaux se fixent sur les fibrilles de collagène, améliorant ainsi la visualisation du vitré. Après avoir réalisé une vitrectomie centrale, 0,1 ml à 0,3 ml d'acétate de triamcinolone 4 % pur ou dilué est injecté en direction de l'interface vitrorétinienne sous BSS®. Lors du lavage de la cavité vitréenne, les cristaux sont aspirés par la sonde du vitréotome, sauf si du cortex vitréen est présent au niveau de l'interface. À ce stade, le décollement postérieur du vitré peut être réalisé avec une bonne visualisation du cortex vitréen résiduel. Une toxicité sur les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire a été décrite par des études in vivo et in vitro. Il est donc recommandé d'éviter le passage d'acétate de triamcinolone en sous-rétinien et de procéder à un retrait minutieux de celui-ci après injection.

BIBLIOGRAPHIE

26.1. Dispositifs adjuvants à la chirurgie du segment antérieur

[1] Liesegang TJ. Viscoelastic substances in ophthalmology. Surv Ophthalmol 1990;34(4):268–93.
[2] Jurowski P, Gos R, Grzegorz O, Gralewicz G. Corneal endothelial cells' protection against thermal injury : influence of ophthalmic viscoelastic substances in experimental study on rabbits. Eur J Ophthalmol 2005;15:674–9.
[3] Yildirim TM, Auffarth GU, Son HS, et al. Dispersive viscosurgical devices demonstrate greater efficacy in protecting corneal endothelium in vitro. BMJ Open Ophthalmol 2019;4(1), e000227.
[4] Malvankar-Mehta MS, Fu A, Subramanian Y, Hutnik C. Impact of ophthalmic viscosurgical devices in cataract surgery. J Ophthalmol 2020. 7801093.
[5] Kanclerz P, Wang X. Postoperative capsular bag distension syndrome - risk factors and treatment. Semin Ophthalmol 2019;34(6):409–19.
[6] Stoldt G, Struck HG. Different ophthalmologic surgery irrigation solutions. Studies of postoperative inflammation. Ophthalmologe 1997;94(8):583–6.
[7] Joussen AM, Barth U, Cubuk H, Koch H. Effect of irrigating solution and irrigation temperature on the cornea and pupil during phacoemulsification. J Cataract Refract Surg 2000;26(3):392–7.
[8] Puckett TR, Peele KA, Howard RS, Kramer KK. Intraocular irrigating solutions. A randomized clinical trial of balanced salt solution plus and dextrose bicarbonate lactated Ringer's solution. Ophthalmology 1995;102(2):291–6.
[9] Kiss B, et al. Corneal endothelial cell protection with a dispersive viscoelastic material and an irrigating solution during phacoemulsification : low-cost versus expensive combination. J Cataract Refract Surg 2003;29(4):733–40.
[10] Kramer KK, Thomassen T, Evaul J. Intraocular irrigating solutions : a clinical study of BSS plus and dextrose bicarbonate lactated Ringer's solution. Ann Ophthalmol 1991;23(3):101–5.
[11] Vasavada V, Vasavada V, Dixit NV, et al. Comparison between Ringer's lactate and balanced salt solution on postoperative outcomes after phacoemulsfication : a randomized clinical trial. Indian J Ophthalmol 2009;57(3):191–5.
[12] Findl O, Amon M, Kruger A, et al. Effect of cooled intraocular irrigating solution on the blood-aqueous barrier after cataract surgery. J Cataract Refract Surg 1999;25(4):566–8.
[13] Edelhauser HF, Van Horn DL, Hyndiuk RA, Schultz RO. Intraocular irrigating solutions. Their effect on the corneal endothelium. Arch Ophthalmol 1975;93(8):648–57.

[14] Glasser DB, Matsuda M, Ellis JG, Edelhauser HF. Effects of intraocular irrigating solutions on the corneal endothelium after in vivo anterior chamber irrigation. Am J Ophthalmol 1985;99(3):321–8.
[15] Matsuda M, Tano Y, Edelhauser HF. Comparison of intraocular irrigating solutions used for pars plana vitrectomy and prevention of endothelial cell loss. Jpn J Ophthalmol 1984;28(3):230–8.
[16] Jhanji V, Chan E, Das S, et al. Trypan blue dye for anterior segment surgeries. Eye (Lond) 2011;25(9):1113–20.
[17] Melles GR, de Waard PW, Pameyer JH, Houdijn Beekhuis W. Trypan blue capsule staining to visualize the capsulorhexis in cataract surgery. J Cataract Refract Surg 1999;25(1):7–9.
[18] Buzard K, Zhang JR, Thumann G, et al. Two cases of toxic anterior segment syndrome from generic trypan blue. J Cataract Refract Surg 2010;36(12):2195–9.
[19] Magalhães OA, Kronbauer CL, Müller EG, Sanvicente CT. Update and review of Urrets-Zavalia syndrome. Arq Bras Oftalmol 2016;79:202–4.

26.2. Dispositifs adjuvants à la chirurgie du segment postérieur

[20] Wolf GL, Capuano C, Hartung J. Nitrous oxide increases intraocular pressure after intravitreal sulfur hexafluoride injection. Anesthesiology 1983;59(6):547–8.
[21] Amara A, Bernabei F, Chawki MB, et al. Comparison between air and gas as tamponade in 25-gauge pars plana vitrectomy for primary superior rhegmatogenous retinal detachment. Eye (Lond) 2022;36(10):2028–33.
[22] Yang C, Notbohm H, Açil Y, et al. In vitro fibrillogenesis of collagen II from pig vitreous humour. Biochem J 1995;306(Pt 3):871–5.
[23] Mills MD, Devenyi RG, Lam WC, et al. An assessment of intraocular pressure rise in patients with gas-filled eyes during simulated air flight. Ophthalmology 2001;108(1):40–4.
[24] Clark Jr LC, Gollan F. Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure. Science (NY) 1966;152(3730):1755–6.
[25] Shaffer TH, Wolfson MR, Clark Jr LC. Liquid ventilation. Pediatr Pulmonol 1992;14(2):102–9.
[26] Chang S, Zimmerman NJ, Iwamoto T, et al. Experimental vitreous replacement with perfluorotributylamine. Am J Ophthalmol 1987;103(1):29–37.
[27] Chang S, Reppucci V, Zimmerman NJ, et al. Perfluorocarbon liquids in the management of traumatic retinal detachments. Ophthalmology 1989 ; 96(6) : 785-91 ; discussion 91-2.
[28] Pastor JC, Coco RM, Fernandez-Bueno I, et al. Acute retinal damage after using a toxic perfluoro-octane for vitreo-retinal surgery. Retina 2017;37(6):1140–51.
[29] Srivastava GK, Kalaiselvan V, Andres-Iglesias C, et al. Acute intraocular toxicity caused by perfluorocarbon liquids : safety control systems of medical devices. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2022;260(7):2103–10.
[30] Le Tien V, Pierre-Kahn V, Azan F, et al. Displacement of retained subfoveal perfluorocarbon liquid after vitreoretinal surgery. Arch Ophthalmol 2008;126(1):98–101.
[31] Erden B, Erdenoz S, Cakir A, et al. Direct transretinal removal of subfoveal perfluorocarbon liquid combined with internal limiting membrane peeling. Ther Adv Ophthalmol 2019;11. 2515841419840244.

This page intentionally left blank

Chapitre 27

Dispositifs médicaux adjuvants au traitement du glaucome

H. Lama

Ce chapitre être consulté en ligne à l'adresse suivante : http://www.em-consulte.com/e-complement/477020.

© 2023, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

CHAPITRE 27

Dispositifs médicaux adjuvants au traitement du glaucome

H. LAMA

Introduction

La prise en charge chirurgicale des glaucomes a évolué avec avec l'apparition puis le développement de dispositifs médicaux répondant aux objectifs d'une plus grande sécurité et d'une plus grande reproductibilité des chirurgies du glaucome.

On peut ainsi classifier ces dispositifs en plusieurs catégories :

- les *minimally invasive glaucoma surgery* (MIGS) ;
- les *minimally invasive bleb surgery* (MIBS) ;
- les dispositifs de drainage de l'humeur aqueuse avec plateau, plus communément appelés « tubes ».

MIGS (*minimally invasive glaucoma surgery*)

Les MIGS regroupent des dispositifs médicaux aux mécanismes d'action différents, mais partageant des caractéristiques communes [1] :

- approche *ab interno* à travers une micro-incision cornéenne ;
- haut niveau de sécurité et peu traumatique ;
- efficacité pressionnelle significative ;
- permettent une récupération rapide sur le plan visuel et anatomique.

Les dispositifs MIGS sont classés selon les deux voies d'évacuation de l'humeur aqueuse qu'ils utilisent :

- la voie trabéculaire, augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse par le canal de Schlemm (voie principale) ;
- la voie suprachoroïdienne, augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse par la voie uvéosclérale.

MIGS UTILISANT LA VOIE TRABÉCULAIRE

DISPOSITIFS DE MICROPONTAGE DU TRABÉCULUM

iStent®

L'iStent® (Glaukos Inc, États-Unis) est actuellement le seul MIGS par voie trabéculaire pris en charge par l'Assurance maladie, en France, dans le cadre d'une implantation combinée avec une chirurgie de la cataracte avec un glaucome modéré et stabilisé [2]. Différentes générations d'iStent® se sont succédé (iStent®, iStent Inject® et actuellement iStent Inject® W) afin de faciliter son implantation dans le trabéculum. Cette dernière s'effectue à l'aide d'un gonioprisme direct avec inclinaison du microscope opératoire afin de visualiser directement le trabéculum pigmenté au cours de l'intervention (fig. 27-1). L'injecteur de 26 G contient deux stents préchargés de 360 µm de long, constitués de titane non magnétique et recouvert d'héparine. D'après une méta-analyse incluant 2495 patients, l'implantation de deux iStent® combinée avec une chirurgie de la cataracte permettrait une réduction significativement plus importante de la pression intraoculaire (PIO) par rapport à une phaco-émulsification seule (27 % versus 4 % respectivement) ainsi que du nombre de traitements hypotonisant (réduction de 1,11 versus 1,0 traitement respectivement). L'implantation de deux iStent® est par ailleurs plus efficace sur la réduction de la PIO par rapport à un seul (27 % versus 9 %) [3].

Hydrus Microstent®

L'Hydrus Microstent® (Inventis Inc., États-Unis) est également un dispositif de micropontage du trabéculum, dont le développement est plus récent. Ce dispositif de 8 mm de long, dont la lumière est de 290 µm, est composé de nitinol, une combinaison de titane et de nickel biocompatible. Il s'insère sur 90° au sein de l'angle iridocornéen et les cinq fenêtres dont il dispose permettent de diminuer la résistance à l'écoulement du trabéculum ainsi que de dilater localement le canal de Schlemm. Dans un essai multicentrique

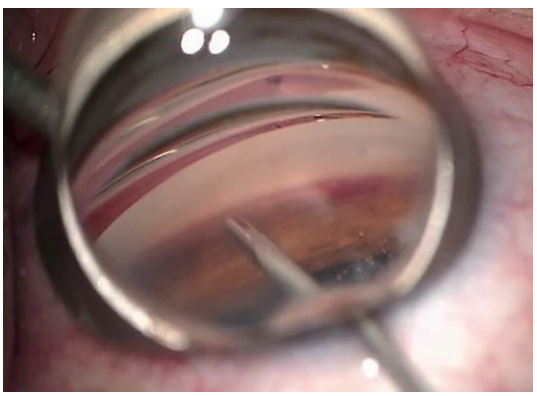


Fig. 27-1 ***Vue opératoire de l'injecteur de l'iStent Inject® W avant implantation dans le trabéculum.***

randomisé comparant les résultats à 3 ans d'une phaco-émulsification seule ou combinée à la pose d'un Hydrus®, il n'existait pas de différence significative en termes de réduction de la PIO entre les deux groupes (16,7 ± 3,1 mmHg dans le groupe Microstent® versus 17,0 ± 3,4 mmHg dans le groupe phaco-émulsification seule, p = 0,85), mais il existait une différence significative en termes de nombre de traitements hypotonisant (0,4 ± 0,8 versus 0,8 ± 1,0 respectivement, p < 0,001), et 73 % n'avaient plus de traitement dans le groupe Microstent® contre 48 % dans le groupe chirurgie de la cataracte seule (p < 0,001). Le risque d'avoir recours à une chirurgie du glaucome était par ailleurs moindre (0,6 % versus 3,9 %, p = 0,02). Aucune complication grave n'est survenue dans l'un des deux groupes [4]. Dans une étude multicentrique contrôlée randomisée, l'Hydrus Microstent®® avait par ailleurs de meilleurs résultats postopératoires que deux iStent® d'ancienne génération en procédure *stand-alone* [5].

TRABÉCULOTOMIE *AB INTERNO*

Dispositifs de trabéculotomie *ab interno*

Le Trabectome® (NeoMedix Corporation, États-Unis) et le Kahook Dual Blade® (KDB, New World Medical, États-Unis) sont deux dispositifs constitués d'une canule aux mécanismes différents permettant de retirer une bande de trabéculum sur généralement un quadrant, favorisant ainsi l'écoulement de l'humeur aqueuse à travers les canaux collecteurs. Ces procédures se font en association ou non avec une phaco-émulsification.

Une méta-analyse a ainsi étudié l'efficacité du Trabectome® en procédure *stand-alone* ou associée à une chirurgie de la cataracte. En moyenne, il existe une réduction de la PIO d'environ 31 % et le nombre de traitements hypotonisants est réduit d'un peu moins d'un. Un faible nombre d'effets indésirables a été rapporté, avec un taux de complications menaçant le pronostic visuel inférieur à 1 % [6]. Néanmoins, une méta-analyse récente a évalué le Trabectome® face à une simple trabéculotomie *ab interno* par microcrochet (comparable à un crochet de Sinskey utilisé dans la chirurgie de la cataracte), concluant à une non-infériorité du crochet par rapport au Trabectome® [7]. Concernant le Kahook Dual Blade®, une étude rétrospective a mis en évidence une baisse significative de la PIO après une procédure seule ou combinée avec une chirurgie de la cataracte, passant en moyenne de 17,3 ± 0,4 à 13,9 ± 0,3 mmHg à 12 mois (p < 0,0001). Il était également retrouvé une réduction significative du nombre de traitements hypotonisants [8]. Cependant, un essai contrôlé randomisé récent comparant les résultats d'une phaco-émulsification seule ou combinée avec une trabéculotomie avec ce dispositif n'a pas retrouvé de différence significative en termes de baisse pressionnelle à 12 mois [9].

Gonio-assisted transluminal trabeculotomy (GATT)

La GATT a été décrite pour la première fois en 2014. Elle consiste à insérer *ab interno* un fil de suture dans le canal de Schlemm afin de le cathétériser et d'ouvrir ensuite le trabéculum via son retrait sur 180 ou 360° [10]. Cette chirurgie peut s'effectuer seule ou associée à une chirurgie de la cataracte.

Une méta-analyse récente portant sur 537 yeux a retrouvé une réduction de la PIO en moyenne de 9,81 mmHg (intervalle de confiance [IC] 95 % : 7,98–11,63), et du nombre de traitements de 1,68 (IC 95 % : 1,31–2,04) ; avec un taux de succès global de 85 % (défini par une PIO < 21 mmHg ou une diminution de 20 % de la PIO, ou un arrêt des traitements hypotonisants) [11]. Cette chirurgie a également été évaluée dans des cas d'échecs chirurgicaux après trabéculectomie, avec cependant des résultats plus limités [12]. Les effets indésirables les plus fréquents sont un pic d'hypertonie ainsi qu'un hyphéma les premiers jours.

Viscodilatation du canal de Schlemm

L'iTrack® microcatheter (Nova Eye Medical Inc., États-Unis) est un dispositif de canaloplastie *ab interno* combinant une cathétérisation du canal de Schlemm avec une viscodilatation sur 360°, permettant ainsi d'augmenter le flux d'humeur aqueuse à travers les canaux collecteurs. L'OMNI® (Sight Sciences, États-Unis) est un dispositif similaire permettant en plus de réaliser une trabéculotomie à la fin de la procédure lors du retrait de son cathéter.

Le premier a été évalué seul ou associé à une phaco-émulsification, et dans les deux cas une réduction significative de la PIO de l'ordre de 30 % a été retrouvée à 12 puis 24 mois (p < 0,001), avec également une réduction significative du nombre de traitements hypotonisants, réduit d'un en moyenne (p < 0,001). Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté [13]. Pour l'OMNI®, des résultats similaires ont été rapportés à 12 mois, seul ou associé à une chirurgie de la cataracte dans un essai rétrospectif multicentrique, avec également un bon profil de sécurité [14, 15].

MIGS UTILISANT LA VOIE SUPRACHOROÏDIENNE

Différents MIGS avec implantation dans l'espace suprachoroïdien ont été développés ces dernières années et sont en cours d'évaluation : le SOLX Gold MicroShunt® (SOLX Corp, États-Unis), le MINIject® (iSTAR Medical, Belgique) et l'iStent Supra® (Glaukos Inc, États-Unis). L'utilisation de la voie uvéosclérale a pour objectif de proposer une nouvelle approche dans la chirurgie du glaucome en permettant de s'affranchir des bulles de filtration conjonctivales et de leurs risques de fibrose postopératoire. La principale complication à évaluer pour chacun de ces dispositifs concerne une perte endothéliale secondaire, comme l'a montré le retrait du marché du CyPass® Micro-Stent (Alcon, États-Unis) en 2018 par le fabricant après la découverte d'une perte en densité endothéliale de plus de 20 % à 5 ans [16].

- Le SOLX Gold MicroShunt® a été comparé à la Valve d'Ahmed® (AGV) dans un essai contrôlé randomisé [17]. Ce dispositif a pour particularité d'être composé de deux plaques en or reliées entre elles par de multiples canaux. L'insertion de cet implant dans l'espace suprachoroïdien se fait à travers une incision sclérale. Concernant les résultats pressionnels de cet implant, il était retrouvé une réduction significative de la PIO initiale après plus de 5 ans de suivi (31,1 ± 1,3 versus 18,8 ± 1,8 respectivement, p < 0,001). Le nombre de traitements hypotonisant était cependant similaire (3,1 ± 0,2 initialement versus 3,2 ± 0,5 à 5 ans). Il n'existait pas de différence significative entre les groupes AGV et SOLX lors de la dernière visite en termes de baisse pressionnelle (p = 0,6) ou du nombre de traitements (p = 0,4). Le profil de sécurité était équivalent pour ces deux dispositifs.
- Le MINIject® est un tube poreux de 5 mm de long constitué de silicone biocompatible, s'implantant dans l'espace suprachoroïdien à travers la chambre antérieure. Le premier essai chez l'humain rapporté dans une étude prospective multicentrique non contrôlée a retrouvé une baisse significative de la PIO passée d'une moyenne de 23,2 ± 0,6 mmHg à 14,2 ± 0,9 mmHg à 6 mois (soit une réduction de 39 %, p < 0,0001). Le nombre de traitements hypotonisant est passé d'une moyenne de 2,0 ± 1,1 à 1,0 ± 1,3 (p < 0,0001) ; 87,5 % des patients n'ont plus de traitement à 6 mois. Aucun événement indésirable grave n'a été rapporté, et la densité en cellules endothéliales est similaire à la fin du suivi [18].
- L'iStent Supra® est un implant de 4 mm de long s'injectant également dans l'espace suprachoroïdien par la chambre antérieure. Il a été évalué dans un essai prospectif en association

avec deux iStent® combinés avec une phaco-émulsification et un analogue de prostaglandine en postopératoire, dans des yeux préalablement opérés de trabéculectomie et nécessitant un à trois traitements hypotonisants. À 48 mois, 97 % des yeux opérés ont atteint une PIO ≤ 15 mmHg avec seulement un traitement par analogue de prostaglandine, et aucun œil n'a nécessité une nouvelle chirurgie. Il n'y avait par ailleurs pas de différence en termes de pachymétrie préopératoire versus postopératoire, mais aucun comptage endothélial n'a été effectué [19].

Davantage d'études sont nécessaires pour évaluer la place de ces différents dispositifs dans les stratégies thérapeutiques.

MIBS (*minimally invasive bleb surgery*)

Les MIBS sont des tubes de petit diamètre insérés en chambre antérieure et permettant la formation d'une bulle de filtration conjonctivale. Ils ont pour objectif d'homogénéiser les résultats des chirurgies filtrantes en diminuant le risque d'hypotonie ou d'hypertonie postopératoires.

XEN GEL STENT® 45 ET 63

Le Xen Gel Stent® est un implant constitué de collagène porcin mesurant 6 mm de long dont la lumière est de 45 µm (Xen® 45) ou de 63 µm (Xen® 63). Il est inséré par voie *ab interno,* à l'aide d'un injecteur en chambre antérieure. Une injection sous-conjonctivale de mitomycine C est réalisée au préalable dans la zone de sortie de l'implant afin de former une bulle. Sa pose peut se faire seule ou associée à une phaco-émulsification.

Une revue de la littérature récente dans le glaucome primitif à angle ouvert a retrouvé à 12 mois une baisse de la PIO entre 25 et 56 % (avec une moyenne de 42 %), associée à une diminution significative de collyres hypotonisants. La baisse pressionnelle est par ailleurs significativement plus importante en cas d'implantation seule que combinée avec une chirurgie de la cataracte (44 % versus 32 % respectivement, $p < 0,05$). La réalisation d'un *needling* est nécessaire dans 32 % des cas au cours du suivi, et au total 5,7 % des yeux implantés nécessitent une nouvelle chirurgie filtrante ou un cyclo-affaiblissement [20]. Par ailleurs, il ne semble pas y avoir de différence significative en termes de résultats pressionnels entre le Xen® 45 et le Xen® 63 [21].

Concernant les complications postopératoires, les plus fréquemment rapportées dans une méta-analyse sont une hypotonie transitoire dans 7,7 % des cas avec ou sans décollement choroïdien (2,2 %) et des plis maculaires (1,3 %), un hyphéma (4,8 %), une fuite d'humeur aqueuse (4,6 %) et des complications liées à l'implant telles qu'une migration ou une rupture (3,1 %) [22].

Aucun essai contrôlé randomisé n'a comparé le Xen® versus la trabéculectomie ; cependant, plusieurs études rétrospectives récentes ont retrouvé une baisse pressionnelle significativement plus importante à 2 et 3 ans après trabéculectomie par rapport au Xen®, avec un taux de *needling* également moindre [23–25].

PRESERFLO®

Le PreserFlo®, anciennement nommé Microshunt®, est un dispositif de drainage de l'humeur aqueuse mesurant 8,5 mm de long avec un tube dont la lumière est de 70 µm (fig. 27-2). Il

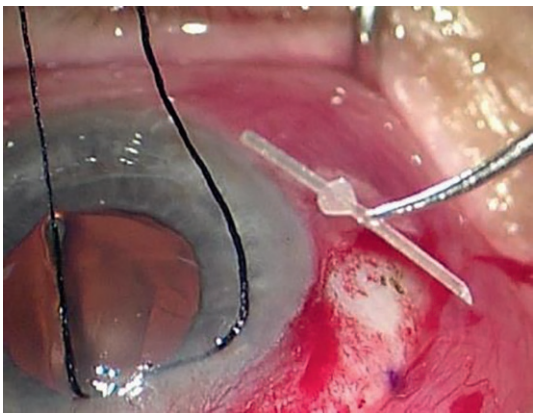


Fig. 27-2 ***Vue peropératoire d'un PreserFlo®.***

est implanté par voie *ab externo* et est constitué de *poly(styrene-block-isobutylene-block-styrene)* ou SIBS, biomatériau n'entraînant pas ou peu de réaction inflammatoire adjacente, limitant ainsi théoriquement le risque d'encapsulation [26]. Après désinsertion conjonctivale et application d'une solution de de mitomycine C concentrée à 0,02 % pendant 3 minutes dans l'espace sous-ténonien, le dispositif est inséré en chambre antérieure grâce à un tunnel scléral débuté à 3 mm du limbe postérieur via une aiguille 25 G.

Une étude rétrospective retrouve à 5 ans une diminution significative de la PIO, diminuant de 23,8 ± 5,3 mmHg à 12,2 ± 6,5 mmHg (–46,7 %; $p < 0,01$), avec un nombre d'hypotonisants significativement inférieur, passant de 2,4 ± 1,0 à 0,8 ± 1,3 ; 61,1 % des patients n'ont plus besoin de traitement [27].

Une étude contrôlée, randomisée et multicentrique a récemment comparé les résultats du PreserFlo® par rapport à la trabéculectomie. En définissant comme succès une baisse de la PIO ≥ 20 % sans augmentation du nombre de traitements hypotonisants, le taux de réponse est significativement inférieur dans le groupe PreserFlo® par rapport au groupe trabéculectomie (53,9 % versus 72,7 % respectivement, $p < 0,01$). Le taux de *needling* est par ailleurs significativement plus important dans le groupe PreserFlo® par rapport au groupe trabéculectomie (19,0 % versus 8,3 % respectivement, $p < 0,05$), avec cependant un taux d'hypotonie transitoire moindre (28,9 % versus 49,6 %, $p < 0,01$). Les autres complications le plus souvent rapportées après pose d'un PreserFlo® sont similaires et non significativement différentes par rapport aux trabéculectomies (hypothonie, décollement choroïdien, fuite à travers la bulle, hyphéma, douleur) [28].

Le PreserFlo® a par ailleurs donné des résultats satisfaisants dans les glaucomes réfractaires après échec d'une première trabéculectomie, ce qui en fait un choix possible en cas de nécessité d'une deuxième chirurgie filtrante [29].

Dispositifs de drainage de l'humeur aqueuse avec plateau

DISPOSITIFS ACTUELS

Les implants de drainage de l'humeur aqueuse avec plateau sont les premiers dispositifs médicaux apparus dans la chirurgie du glaucome, avec une utilisation croissante au cours des

années 1990 et 2000 [30]. Malgré leur conception ancienne, ils gardent toujours à ce jour des indications opératoires, notamment dans les glaucomes réfractaires avec un haut risque de fibrose et d'échec d'une chirurgie filtrante classique.

Parmi les dispositifs, on distingue notamment la Valve d'Ahmed® (AGV ; New World Medical, États-Unis) (fig. 27-3), l'implant de Baerveldt® (BGI ; Abbott Medical Optics, États-Unis) ainsi que l'implant de Molteno® (Molteno Ophthalmic, Nouvelle-Zélande). Le premier dispose, contrairement aux deux autres, d'un système valvé permettant de diminuer le risque d'hypotonie postopératoire. Ces dispositifs ont en commun un tube dont la lumière est de 0,305 mm inséré en chambre antérieure à travers un tunnel scléral, associé à un plateau à l'autre extrémité fixé à la sclère dans la région équatoriale, et d'une superficie de 175 à 350 mm^2 suivant les modèles.

Un essai contrôlé, randomisé et multicentrique a comparé sur plusieurs années les résultats de la Valve d'Ahmed FP7® et de l'Implant de Baerveldt 350® (BGI) [31]. Le taux cumulé d'échec à 5 ans était de 44,7 % pour le premier et de 39,4 % pour le second ($p = 0,65$, non significatif) ; 80 % des échecs dans le groupe AGV étaient dus à un mauvais contrôle pressionnel, et 20 % secondaires à une hypotonie persistante, une explantation ou une perte de perception lumineuse ; contre 47 % dans le groupe BGI. Le taux de succès chirurgical était donc comparable à 5 ans dans les deux groupes, avec une baisse de la PIO plus importante et une moindre fréquence de réinterventions dans le groupe BGI, mais au prix de deux fois plus d'échecs liés à des complications postopératoires sévères par rapport au groupe AGV.

Un nouveau dispositif de drainage de l'humeur aqueuse avec plateau est apparu plus récemment : l'Implant de Paul® (PGI ; Advanced Ophthalmic Innovations, Singapour). Sa spécificité réside dans la lumière de son tube, d'un diamètre de 0,127 mm, nettement inférieur aux 0,305 mm des dispositifs plus anciens, ce qui permettrait de réduire la perte endothéliale secondaire. L'essai clinique non contrôlé initial retrouvait à un an une baisse pressionnelle moyenne de 57 % (23,1 ± 8,2 mmHg en préopératoire versus 13,2 ± 3,3 mmHg à un an, $p < 0,001$), avec une réduction également significative du nombre de traitements hypotonisants (3,3 ± 0.9 versus 0,3 ± 0,6, $p < 0,001$). Il existait néanmoins un taux significatif de complications lié aux hypotonies postopératoires avec hypothalamie dans 14,9 % des cas et une hypotonie nécessitant une nouvelle intervention dans 9,5 % des cas [32]. La ligature du tube avec un fil Vicryl® ou l'occlusion partielle de la lumière avec un fil Prolene® 6/0 sont deux techniques permettant de diminuer le risque d'hypotonie avec cet implant [33, 34].

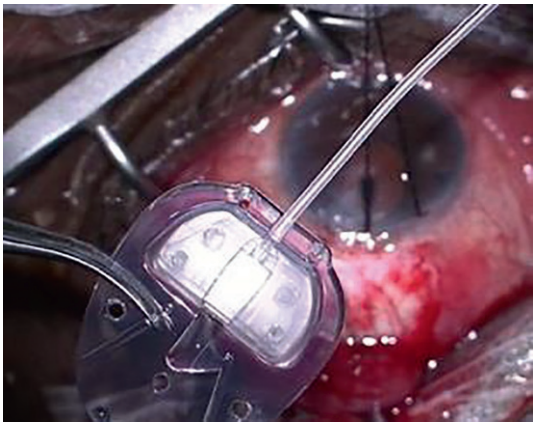


Fig. 27-3 ***Vue peropératoire d'une Valve d'Ahmed®.***

■ DISPOSITIFS FUTURS

AHMED® CLEARPATH

L'Ahmed® ClearPath (New World Medical, États-Unis), du même fabricant que l'AGV, est un nouveau dispositif de drainage non valvé en cours de développement. De manière similaire au tube de Baerveldt, il existe en deux versions avec des tailles de plateau de 250 ou 350 mm^2. Il a comme particularité de disposer de sites de fixation très antérieurs, facilitant sa suture à la sclère par le chirurgien ; et d'être fourni avec un fil d'occlusion de polypropylène 4/0 à l'intérieur de son tube afin d'éviter les hypotonies initiales (pouvant être enlevé secondairement, comme pour l'Implant de Paul®).

Dans une étude rétrospective multicentrique, les premiers résultats retrouvent à 6 mois une réduction significative de la PIO de 43 % (moyenne passée de 26,3 à 13,7 mmHg, $p < 0,0001$) et du nombre de collyres hypotonisants. En postopératoire, une hypotonie a été retrouvée dans 6,7 % des cas [35]. Des études comparatives sont nécessaires afin d'évaluer davantage ce nouveau dispositif.

EYEWATCH®

L'EyeWatch® (Rheon Medical, Suisse) est un nouvel implant en développement se fixant à un dispositif de drainage avec plateau (typiquement à un implant de Baerveldt) et permettant de réguler le flux d'humeur aqueuse pénétrant dans ce dernier, afin d'éviter notamment les hypotonies postopératoires. Ce dispositif est constitué d'un tube en silicone déformable et contient un mécanisme permettant une compression variable du tube grâce à un disque magnétique. La résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse peut ainsi être réglée en postopératoire sans réintervention, grâce à un stylet positionné à proximité de l'œil du patient permettant de régler magnétiquement le dispositif.
Dans un essai clinique non contrôlé préliminaire, l'EyeWatch® associé à un BGI retrouve une baisse de la PIO initiale de 26,2 ± 6,8 à 11,9 ± 2,8 mmHg à 12 mois, soit une réduction de 54 % ($p < 0,001$). Aucun échec après cette chirurgie n'a été liée à une hypotonie grâce aux réglages de la résistance à l'écoulement, initialement haute, puis abaissée progressivement au fur et à mesure de l'encapsulation du plateau du BGI [36]. Des essais contrôlés sont nécessaires afin d'évaluer davantage ce dispositif dans la prévention des hypotonies postopératoires.

Conclusion

Ces dernières années ont vu le développement de nombreux dispositifs médicaux dans le traitement du glaucome, aux modes de fonctionnement différents. Il existe encore un manque de recul pour certains d'entre eux et il reste à définir leur place dans nos stratégies thérapeutiques avec davantage d'essais cliniques comparant les différentes procédures.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Saheb H, IIK Ahmed. Micro-invasive glaucoma surgery : current perspectives and future directions. Curr Opin Ophthalmol 2012;23(2):96–104.
[2] Évaluation d'un micro-stent de pontage trabéculaire et de son acte d'implantation. Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1625366/fr/evaluation-d-un-micro-stent-de-pontage-trabeculaire-et-de-son-acte-d-implantation.

[3] Malvankar-Mehta MS, Iordanous Y, Chen YN, et al. iStent with phacoemulsification versus phacoemulsification alone for patients with glaucoma and cataract : a meta-analysis. PLoS One 2015;10(7):e0131770.
[4] Ahmed IIK, Rhee DJ, Jones J, et al. Three-year findings of the HORIZON trial : a Schlemm canal microstent for pressure reduction in primary open-angle glaucoma and cataract. Ophthalmology 2021;128(6):857–65.
[5] Ahmed IIK, Fea A, Au L, et al. A prospective randomized trial comparing Hydrus and iStent microinvasive glaucoma surgery implants for standalone treatment of open-angle glaucoma : The COMPARE Study. Ophthalmology 2020;127(1):52–61.
[6] Kaplowitz K, Bussel II, Honkanen R, et al. Review and meta-analysis of ab-interno trabeculectomy outcomes. Br J Ophthalmol 2016;100(5):594–600.
[7] Mori S, Tanito M, Shoji N, et al. Noninferiority of microhook to trabectome : trabectome versus ab interno microhook trabeculotomy comparative study (Tram Trac Study). Ophthalmol Glaucoma 2022;5(4):452–61.
[8] Sieck EG, Epstein RS, Kennedy JB, et al. Outcomes of Kahook Dual blade goniotomy with and without phacoemulsification cataract extraction. Ophthalmol Glaucoma 2018;1(1):75–81.
[9] Ventura-Abreu N, García-Feijoo J, Pazos M, et al. Twelve-month results of ab interno trabeculectomy with Kahook Dual Blade : an interventional, randomized, controlled clinical study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2021;259(9):2771–81.
[10] Grover DS, Godfrey DG, Smith O, et al. Gonioscopy-assisted transluminal trabeculotomy, ab interno trabeculotomy : technique report and preliminary results. Ophthalmology 2014;121(4):855–61.
[11] Guo CY, Qi XH, Qi JM. Systematic review and Meta-analysis of treating open angle glaucoma with gonioscopy-assisted transluminal trabeculotomy. Int J Ophthalmol 2020;13(2):317–24.
[12] Cubuk MO, Ucgul AY, Unsal E. Gonioscopy-assisted transluminal trabeculotomy as an option after failed trabeculectomy. Int Ophthalmol 2020;40(8):1923–30.
[13] Gallardo MJ. 24-Month efficacy of viscodilation of Schlemm's canal and the distal outflow system with iTrack ab-interno canaloplasty for the treatment of primary open-angle glaucoma. Clin Ophthalmol 2021;15:1591–9.
[14] Hirsch L, Cotliar J, Vold S, et al. Canaloplasty and trabeculotomy ab interno with the OMNI system combined with cataract surgery in open-angle glaucoma : 12-month outcomes from the ROMEO study. J Cataract Refract Surg 2021;47(7):907–15.
[15] Murphy Iii JT, Terveen DC, Aminlari AE, et al. ROMEO Study Group. A multicenter 12-month retrospective evaluation of canaloplasty and trabeculotomy in patients with open-angle glaucoma : The ROMEO 2 Study. Clin Ophthalmol 2022;16:3043–52.
[16] Lass JH, Benetz BA, He JH, et al. Corneal endothelial cell loss and morphometric changes 5 years after phacoemulsification with or without cypass micro-stent. Am J Ophthalmol 2019;208:211–8.
[17] Skaat A, Sagiv O, Kinori M, et al. Gold micro-shunt implants versus Ahmed glaucoma valve : long-term outcomes of a prospective randomized clinical trial. J Glaucoma 2016;25(2):155–61.
[18] Denis P, Hirneiß C, Reddy KP, et al. A first-in-human study of the efficacy and safety of MINIject in patients with medically uncontrolled open-angle glaucoma (STAR-I). Ophthalmol Glaucoma 2019;2(5):290–7.
[19] Myers JS, Masood I, Hornbeak DM, et al. Prospective evaluation of two iStent® trabecular stents, one iStent Supra® suprachoroidal stent, and postoperative prostaglandin in refractory glaucoma : 4-year outcomes. Adv Ther 2018;35(3):395–407.
[20] Buffault J, Baudouin C, Labbé A. XEN® Gel Stent for management of chronic open angle glaucoma : A review of the literature. J Fr Ophtalmol 2019;42(2):e37–46.
[21] Fernández-García A, Zhou Y, García-Alonso M, et al. Comparing medium-term clinical outcomes following XEN® 45 and XEN® 63 device implantation. J Ophthalmol 2020;2020. 4796548.
[22] Poelman HJ, Pals J, Rostamzad P, et al. Efficacy of the XEN-Implant in glaucoma and a meta-analysis of the literature. J Clin Med 2021;10(5):1118.
[23] Wanichwecharungruang B. Ratprasatporn N. 24-month outcomes of XEN45 gel implant versus trabeculectomy in primary glaucoma. PLoS One 2021;16(8). e0256362.
[24] Cappelli F, Cutolo CA, Olivari S, et al. Trabeculectomy versus Xen gel implant for the treatment of open-angle glaucoma : a 3-year retrospective analysis. BMJ Open Ophthalmol 2022;7(1). e000830.
[25] Marcos-Parra MT, Mendoza-Moreira AL, Moreno-Castro L, et al. 3-Year outcomes of XEN implant compared with trabeculectomy, with or without phacoemulsification for open angle glaucoma. J Glaucoma 2022;31(10):826–33.
[26] Pinchuk L, Riss I, Batlle JF, et al. The use of poly(styrene-block-isobutylene-block-styrene) as a microshunt to treat glaucoma. Regen Biomater 2016;3(2):137–42.
[27] Batlle JF, Corona A, Albuquerque R. Long-term results of the PRESERFLO microshunt in patients with primary open-angle glaucoma from a single-center nonrandomized study. J Glaucoma 2021;30(3):281–6.
[28] Baker ND, Barnebey HS, Moster MR, et al. Ab-externo microshunt versus trabeculectomy in primary open-angle glaucoma : one-year results from a 2-year randomized, multicenter study. Ophthalmology 2021;128(12):1710–21.
[29] Quaranta L, Micheletti E, Carassa R, et al. Efficacy and safety of PreserFlo® microshunt after a failed trabeculectomy in eyes with primary open-angle glaucoma : a retrospective study. Adv Ther 2021;38(8):4403–12.
[30] Desai MA, Gedde SJ, Feuer WJ, et al. Practice preferences for glaucoma surgery : a survey of the American Glaucoma Society in 2008. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2011;42(3):202–8.
[31] Budenz DL, Barton K, Gedde SJ, et al. Five-year treatment outcomes in the Ahmed Baerveldt comparison study. Ophthalmology. 2015;122(2):308–16.
[32] Koh V, Chew P, Triolo G, et al. PAUL Glaucoma Implant Study Group. Treatment outcomes using the PAUL glaucoma implant to control intraocular pressure in eyes with refractory glaucoma. Ophthalmol Glaucoma 2020;3(5):350–9.
[33] José P, Barão RC, Teixeira FJ, et al. One-year efficacy and safety of the PAUL glaucoma implant using a standardized surgical protocol. J Glaucoma 2022;31(3):201–5.
[34] Vallabh NA, Mason F, JTS Yu, et al. Surgical technique, perioperative management and early outcome data of the PAUL® glaucoma drainage device. Eye (Lond) 2022;36(10):1905–10.
[35] Grover DS, Kahook MY, Seibold LK, et al. Clinical outcomes of ahmed clearpath implantation in glaucomatous eyes : a novel valveless glaucoma drainage device. J Glaucoma 2022;31(5):335–9.
[36] Roy S, Villamarin A, Stergiopulos C, et al. Initial clinical results of the eyeWatch : a new adjustable glaucoma drainage device used in refractory glaucoma surgery. J Glaucoma 2019;28(5):452–8.

This page intentionally left blank

Chapitre 28

Dispositifs médicaux en lacrymologie

J. Landman-Vu, B. Fayet†, E. Racy

Ce chapitre être consulté en ligne à l'adresse suivante : http://www.em-consulte.com/e-complement/477020.



Les rapporteurs souhaitent rendre hommage au Dr Bruno Fayet, co-auteur de ce chapitre, pionnier international de la chirurgie des voies lacrymales, décédé durant l'été 2022.

© 2023, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

CHAPITRE 28

Dispositifs médicaux en lacrymologie

J. LANDMAN-VU, B. FAYET, E. RACY

Conformateurs méatiques

DESCRIPTION DES DISPOSITIFS

OCCLUSIONS SPONTANÉMENT RÉVERSIBLES

Celles-ci se présentent sous la forme de bâtonnets de collagène résorbables de forme cylindrique. Ils mesurent 2 ou 3 mm de long et sont donc plus grands que la portion verticale du canalicule. Plusieurs diamètres sont disponibles : 0,2, 0,3 ou 0,4 mm (Eagle Vision, FCI, Lacrimedics). Ils sont destinés au canalicule horizontal dans lequel on les place à l'aide d'une pince, sans dilatation ni anesthésie locale préalables. L'hydratation du collagène va augmenter progressivement son volume, dans l'espoir de provoquer ainsi l'occlusion canaliculaire. La résorption progressive du bâtonnet diminuera son diamètre jusqu'à disparition ou expulsion.

In situ, il n'est pas possible d'affirmer leur présence, leur position exacte ainsi que le degré d'occlusion canaliculaire obtenu. Une migration jusqu'au sac lacrymal est possible.

BOUCHONS LACRYMAUX À COLLERETTE

Obturateurs méatiques

Le Punctum Plug® [1] (Eagle Vision) réalise une occlusion réversible mais prolongée, d'efficacité constante. Sa mise en place requiert un pose-clou-dilatateur (fig. 28-1). Sa forme est celle d'un as de pique inversé, associant une collerette, un col et un bulbe.

Sa collerette coiffe le punctum lacrymal, son diamètre plus important s'opposant à son auto-enfouissement intracanaliculaire. Une fois le bouchon en place, elle seule est visible et témoigne de sa présence. Certains modèles présentent une angulation de la collerette permettant d'améliorer son adaptation le long de la marge palpébrale ; la partie la plus déclive doit être dirigée vers l'œil.

Le col est de forme cylindrique et sera, une fois posé, entouré de l'anneau méatique.

Le bulbe, enfin, présente une forme de cône sectionné à grande base supérieure, sur laquelle s'implante le col.

La lumière du *plug* n'est pas débouchante.



Fig. 28-1 ***Bouchon Painless® et pose-clou-dilatateur.***

Plug d'Herrick®

Le Plug d'Herrick® (Lacrimedics, FCI) décrit la forme d'un *tee* de golf. Ses dimensions sont de 2,5 mm de long pour 0,3 mm de large, son ombrelle étant de 0,7 mm de large. Sa lumière est non débouchante. Livré sur un mandrin d'insertion, ce « parapluie » peut être engagé sans dilatation ni anesthésie, y compris pour des méats très étroits. Placé dans la portion horizontale du canalicule, on ne peut pas s'assurer de sa bonne pose, ni de sa persistance. Il est possible que le péristaltisme canaliculaire le fasse migrer au voisinage du canal d'union.

Bien que destiné à ne pas être retiré, son concepteur le considère néanmoins comme réversible, le lavage à la canule étant susceptible de l'expulser vers le sac lacrymal, puis les fosses nasales. Il ne l'emploie par ailleurs qu'après un test d'occlusion réversible positif (bâtonnet de collagène).

Prothèse de Roth

Dérivée du bouchon de Freeman, la prothèse de Roth possède une lumière centrale débouchante L'hypothèse émise est une action de freinage du drainage lacrymal, indiqué dans les syndromes secs dits « modérés » et chez les porteurs de lentilles. J.-A. Bernard a élargi cette prothèse et l'a indiquée dans les atrésies du punctum lacrymal.

■ BONNES PRATIQUES

Le but recherché dans l'obturation lacrymale est la rétention mécanique du film lacrymal afin de diminuer son osmolalité, facteur impliqué dans la pathogénie des syndromes secs oculaires par réduction de la sécrétion aqueuse. L'occlusion temporaire et réversible constituerait une bonne sélection préopératoire à l'occlusion chirurgicale de Beethman, a priori irréversible.

Il existe peu de littérature publiée sur l'efficacité de ces dispositifs, rendant difficile l'établissement d'un guide de bonnes pratiques. Les publications sont difficiles à comparer entre elles pour deux raisons. La première est la difficulté de quantifier précisément la sécheresse oculaire. En effet, le diagnostic s'appuie sur le test de Schirmer, test de la sécrétion lacrymale globale (basale et réflexe) dont l'intérêt clinique reste discuté du fait d'une sensibilité médiocre (25 à 83 % selon les auteurs) et d'un manque de reproductibilité. On peut également mentionner le test au rouge phénol, à la disponibilité aléatoire. La deuxième raison est l'absence d'uniformité des essais cliniques. La plupart réalisent des occlusions d'un seul canalicule par côté. Pourtant, plusieurs études concluent à la nécessité d'obturer les deux méats homolatéraux pour obtenir une rétention lacrymale, mesurée au test de Schirmer, à la scintigraphie lacrymale ou sur le ressenti patient [2–5]. Ainsi, lorsque la sécrétion lacrymale est notablement diminuée, le canalicule « libre » prend probablement en charge à lui seul la totalité du drainage et entraîne un échec apparent de la méthode, échec que l'on pourrait qualifier de faux négatif. À l'opposé, en cas de succès d'une méthode d'obturation, comment affirmer sans restriction que celui-ci est bien lié à l'occlusion d'un seul punctum si l'autre est resté perméable ? L'effet placebo ne peut être écarté. L'occlusion des deux canalicules d'un même côté semble donc indiquée. L'œil adelphe sera le témoin le plus objectif possible, puisqu'il sera soumis aux mêmes variations environnementales (hygrométrie, température, pollution, etc.) [2].

Les mesures physiques de la hauteur du ménisque lacrymal sont en apparence plus cartésiennes, mais se heurtent aux précautions précédentes.

■ INDICATIONS

L'indication d'une obturation lacrymale est le traitement symptomatique des syndromes secs oculaires par réduction de la sécrétion lacrymale. Il est raisonnable de proposer les bouchons lacrymaux aux patients présentant des signes fonctionnels de sécheresse lacrymale évoluant depuis plus d'un an, avec efficacité partielle du traitement symptomatique et au moins 2 mois de traitement substitutif non conservé, associé à une disparition des rivières lacrymales. La kératoconjonctivite filamenteuse demeure la meilleure indication, avec un taux d'efficacité avoisinant les 95 % [3] si les deux canalicules du même côté sont implantés dans le même temps.

■ CONTRE-INDICATIONS

Il est raisonnable d'éliminer :

- les syndromes sec oculaires avec pathologie muqueuse type pemphigoïde ou lipidique (rosacée, insuffisance meibomienne) ;
- les symptomatologies de sécheresse oculaire avec un examen ophtalmologique normal. L'étude de la rivière lacrymale et de la coloration cornéoconjonctivale par le test au rose Bengale-vert lissamine peut se révéler utile ;
- l'imperméabilité des voies lacrymales d'excrétion ;
- les patients totalement soulagés par les instillations de collyres substitutifs ou de sérum physiologique ;
- l'anesthésie cornéenne.

■ EFFICACITÉ CLINIQUE

OCCLUSIONS SPONTANÉMENT RÉVERSIBLES

À ce jour, peu d'études cliniques ont étudié ce sujet.

- Unterman et al. [5] ont placé dans les deux canalicules du même côté des bâtonnets de collagène de diamètre 0,4 mm chez des volontaires sains. Vingt-quatre heures plus tard, un test à la fluorescéine à 2 % précisait l'élimination par des mesures de fluorométrie (*Scanning ocular fluorophotometer*). Neuf mesures étaient réalisées en 90 minutes. Ils constatèrent une différence significative, dans les 20 premières minutes uniquement, entre le côté obturé et le côté témoin.
- Unterman et al. [5] ont placé dans les deux canalicules du même côté de volontaires sains des bâtonnets de collagène de diamètre 0,2 mm. L'occlusion obtenue ne permettait pas une différence significative avec le côté non obturé.
- Glatt [6] rapportait deux cas d'occlusion avec des bâtonnets de 0,4 mm placés dans les quatre méats et n'entraînant pas d'épiphora après deux tests successifs. L'occlusion chirurgicale, réalisée à partir de ce test positif, se compliqua de larmoiement permanent dans les deux cas.
- Fayet et al. [2] ont comparé l'efficacité des bâtonnets et les bouchons méatiques en obstruant les deux méats du même côté et en simulant une dilatation et une pose de l'autre côté (côté contrôle aveugle pour le patient). Une différence significative était retrouvée concernant le test au rose Bengale et sur les symptômes subjectifs pour le groupe bouchons méatiques, mais pas pour les bâtonnets.

BOUCHONS LACRYMAUX À COLLERETTE

Obturateurs méatiques

Une première hypothèse est la stimulation de la sécrétion aqueuse réflexe par l'irritation conjonctivale induite par la collerette des bouchons.

De plus, les bouchons réalisent une occlusion mécanique du punctum lacrymal supprimant l'excrétion canaliculaire. Plusieurs arguments cliniques sont en faveur de cette réalité :

- l'amélioration du test de Schirmer et du test au rose Bengale, avant et après occlusion, est d'autant plus significative que l'occlusion est complète [2]. Ce test douloureux tombe quelque peu en désuétude ;
- l'osmolalité des larmes diminue significativement du côté obturé par rapport au côté non obturé chez un même patient.

Willis et al. [7] ont étudié 18 patients implantés dans les 4 punctum d'emblée (Punctum Plug Big Size®, Eagle Vision), ne permettant malheureusement pas de comparer à un côté témoin ; 11 patients sur 14 (79 %) eurent une diminution de la symptomatologie et purent nettement réduire la fréquence d'instillation des larmes artificielles. Aucun ne put s'en dispenser. Willis et al. constataient chez les patients améliorés fonctionnellement un meilleur résultat au test de Schirmer de 5 mm au moins (moyenne 8 mm pour 13 patients). L'amélioration clinique n'était pas confirmée par l'analyse des empreintes conjonctivales contrôlées après 8 semaines d'occlusion.

Fayet et al. [8] rapportaient 6 cas de kératite filamenteuse rebelle au traitement symptomatique classique ayant été traités par 2 bouchons lacrymaux du même côté avec succès immédiat. C'est dans cette entité clinique que le résultat des bouchons lacrymaux est le plus spectaculaire.

Fayet et al. [2] rapportaient les résultats d'une cohorte de 35 patients chez qui les bouchons lacrymaux avaient été placés

d'un seul côté. L'autre servait de témoin. Il s'agissait d'une étude ouverte où seul le patient ignorait la réalité du traitement. L'amélioration subjective fut significativement meilleure après occlusion des deux méats du même côté (77 %) que pour l'autre (17 %) resté sans occlusion (côté placebo). Cette différence significative se retrouvait également pour le test au rose Bengale et pour le test de Schirmer.

Plug d'Herrick®

Le degré d'obstruction de la lumière canaliculaire n'est pas appréciable, rendant les résultats obtenus difficilement interprétables.

Prothèse de Roth

Nous n'avons pas d'expérience de cette prothèse non distribuée en France.

LIMITES ET COMPLICATIONS

OCCLUSIONS SPONTANÉMENT RÉVERSIBLES

La principale limite formulée est l'invisibilité du dispositif, les résultats obtenus étant ininterprétables. Il n'est pas possible de connaître la position exacte du dispositif et son pourcentage d'hydratation au cours du temps. La vitesse de dissolution in vivo est mal connue ; la qualité du test d'occlusion est difficile à juger et le pas d'une occlusion chirurgicale définitive compliqué à franchir.

BOUCHONS LACRYMAUX À COLLERETTE

Obturateurs méatiques

Complications à la pose

On rapporte un taux de rupture méatique au moment de la dilatation de 1 %. Il s'agit d'une complication spécifique de la dilatation qui compromet la contention et donc la stabilité de la prothèse. Il convient donc de faire preuve d'une très grande prudence lors de la réalisation de ce geste qui doit être progressif et comporter de multiples essais d'insertion de bouchon à mesure que la dilatation avance.

La migration intracanaliculaire de la prothèse se produira au moment de l'insertion si le geste est trop « volontaire » ou le bouchon choisi trop petit. Il convient de récupérer la prothèse d'emblée, empêchant ainsi une éventuelle surinfection du canalicule voire l'obstruction du canal lacrymonasal pouvant mener à la formation d'une mucocèle pouvant elle aussi se surinfecter.

Complications fonctionnelles

Celles-ci sont dominées par l'irritation de surface et la sensation de corps étranger. On rapporte dans la littérature un prurit de l'angle interne chez 13 % des patients [9] ainsi qu'un épiphora chez 22 % d'entre eux.

Complications anatomiques

Comme évoqué plus haut, la migration et surtout l'expulsion du bouchon sont classiques. En effet, l'épithélium hyperplasique tend à combler les vides en se moulant à la prothèse, qu'elle tend à expulser (fig. 28-2).

On relève dans la littérature 20 % de sténoses canaliculaires acquises. Celles-ci reflètent un conflit mécanique entre le bouchon méatique et la muqueuse canaliculaire.

Le retentissement histologique d'un bouchon lacrymal a été étudié dans un canalicule perméable, devant être réséqué par sécurité carcinologique. L'empreinte de la prothèse est nettement visible avec un amincissement de la muqueuse canaliculaire en regard de la plus grande arrête du bulbe. Il est logique d'imaginer que la compression exercée par le bouchon puisse être plus importante, entraînant l'accentuation de l'amincissement jusqu'à une ulcération, elle-même menant à une cicatrisation canaliculaire fibreuse (sténose), même sur un bouchon bien toléré « extérieurement ». Ces sténoses canaliculaires semblent durables, bien que quelques cas de sténoses réversibles aient été signalés.

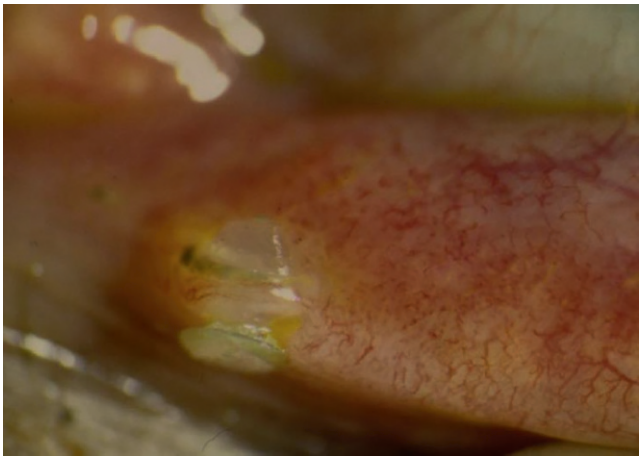


Fig. 28-2 ***Début d'extrusion d'un bouchon lacrymal.*** Noter le mur canaliculaire postérieur perforé par l'arrête du bulbe.

Cette complication iatrogène, qui n'est pas l'apanage d'une famille de bouchons, ne remet pas en question l'intérêt de la méthode comme thérapeutique. Cet obstacle acquis réalise l'équivalent d'une occlusion chirurgicale que le bouchon permet d'éviter d'emblée.

Autres complications

On peut citer les érosions cornéennes, concernant moins de 1 % des patients implantés. Les canalicules infectieux représentent 1,3 % des patients, sans que l'on puisse déterminer si l'*Actinomyces israelli* s'y est greffé ou s'il préexistait au bouchon [10].

Plug d'Herrick®

Dans sa maquette publicitaire (Lacrimedics, Inc. Rialto), Herrick rapporte un taux de complications de 9/3000 (0,003 %), nécessitant l'ablation de sa prothèse (infection, dacryocystite). Sept « T » ont été retirés par lavage à la canule et deux ont imposé une ouverture chirurgicale du canalicule.

Prothèse de Roth

Cette prothèse n'est à ce jour pas distribuée en France. Notre expérience ne vérifie pas l'hypothèse formulée par Roth, car sa lumière s'obture par des sécrétions et une hyperplasie épithéliale réactionnelle.

Intubations

INTRODUCTION

Le principe de l'intubation lacrymale est la mise en place d'une sonde au sein de la lumière des voies lacrymales excrétrices. L'objectif commun à toutes les sondes d'intubation est la prévention ou le traitement de synéchies au sein de la muqueuse

lacrymale. L'intubation peut ainsi éviter les conséquences d'une lésion ponctuelle (brûlure, sténose congénitale, infection). Elle ne traite pas l'inflammation chronique (rosacée, allergie). En traumatologie, l'intubation accompagne la réparation palpébrale sans s'y substituer : un alignement des méats lacrymaux et l'absence de diastasis entre l'œil et la paupière sont essentiels dans la prévention d'un larmoiement postchirurgical.

La sonde doit être raisonnablement large pour jouer son rôle de stent sans occlure anatomiquement les canalicules. Celle-ci doit être suffisamment souple pour rester compatible avec les mouvements palpébraux ; un diamètre externe de 0,64 mm et une faible voilure semblent être un bon compromis [11].

INTUBATION BI-CANALICULONASALE

INDICATIONS

Il convient de rappeler que l'intubation dans le cadre d'un larmoiement est inutile lorsque l'exploration instrumentale est normale.

Qui pouvant le plus pouvant le moins, l'intubation bi-canaliculonasale (IBCN) est universelle, mais souvent excessive.

L'apport de l'IBCN lors d'une dacryocystorhinostomie (DCR) dépourvue de toute pathologie canaliculaire n'est pas démontré. En comparant le diamètre de la sonde (0,64 mm) avec les dimensions d'un sac lacrymal (10 mm × 20 mm), on imagine peu comment la sonde pourrait maintenir béant un sac 20 fois plus grand.

TECHNIQUE DE POSE

La sonde Bika® est constituée par un fil de silicone dont chacune des extrémités est prolongée par un guide de pose. Il s'agit soit d'un mandrin métallique, soit d'un fil de Prolène® (fig. 28-3). Les voies lacrymales sont cathétérisées du punctum lacrymal jusqu'à la valve lacrymonasale, le guide de pose entrant alors en contact avec le plancher des fosses nasales. La récupération peut se faire soit sous guidage endoscopique, soit « à l'aveugle » (obtention du « contact métallique » à l'aide d'une sonde de Bowman puis récupération à la pince). La sonde est arrêtée par des nœuds ou par une suture.

La boucle interpalpébrale est la partie visible de l'IBCN. Elle décrit un arc de cercle harmonieux convexe en dehors (fig. 28-4).

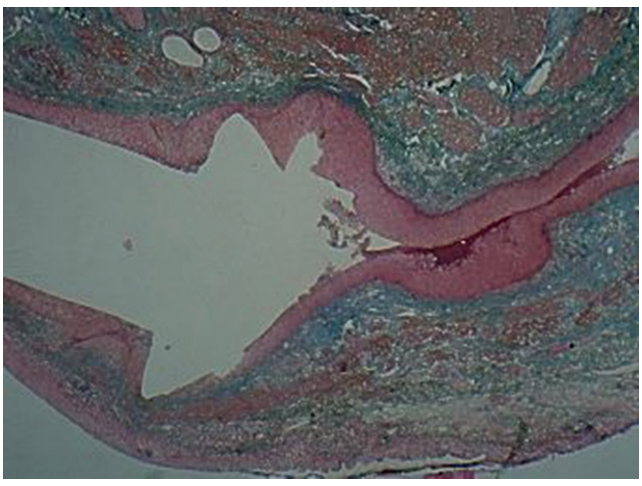


Fig. 28-3 *Sonde bi-canaliculonasale Nunchalu® de Kurihashi.*

COMPLICATIONS

Le cathétérisme des voies lacrymales peut se compliquer d'une fausse route et d'un trajet sous-muqueux. Dans ces cas, la réaction à corps étranger ne guérira pas, même avec une corticothérapie locale. On peut également mentionner les traumatismes de la muqueuse nasale lors de la récupération du guide, pouvant entraîner un saignement peropératoire ainsi que des synéchies cicatricielles à distance du geste.

En postopératoire, les effets indésirables (opacification de la sonde, coloration de celle-ci, rétrécissement réversible de la fente palpébrale, prurit, gêne nasale) n'altèrent pas le pronostic fonctionnel. Ils n'imposent pas l'ablation prématurée du matériel. À l'inverse, les complications (granulome pyogénique, canaliculite sur matériel, érosion cornéenne, stricturotomie) imposent l'ablation du matériel pouvant être responsable d'un échec de la procédure. La stricturotomie et l'extériorisation de la Bika® surviennent majoritairement dans les quatre premiers mois d'intubation (tableau 28-1).

SONDES À FIXATION MÉATIQUE AUTOSTABLE

Ces sondes associent toutes une tête de fixation à une tige de silicone. La tête de fixation assure une fixation méatique autostable plus rapide et plus simple que la contention par sutures. Toutes ces sondes à fixation méatique autostables (SFMA) sont des déclinaisons du modèle original de 1989 (FCI).

INDICATIONS

Les SFMA agissent uniquement comme un stent, pour prévenir les synéchies au sein de la muqueuse lacrymale. Elles n'ont pas d'action sur une éventuelle anomalie caronculolunaire ou une malposition des points lacrymaux.

Concernant les imperforations lacrymonasales du nourrisson, les résultats sont comparables à ceux obtenus avec une sonde Bika® ; le choix dépend donc de la préférence de l'opérateur (voir tableau 28-1).

Les SFMA sont également employées dans les agénésies mono-canaliculonasales ainsi qu'en traumatologie canaliculaire (mini-Monoka® et Lacrijet® courte).

TECHNIQUE DE POSE

Deux principes sont communs à toutes les SFMA : une tige de silicone et une tête de fixation (TDF) assurant la contention de la sonde lorsqu'elle est insérée dans le canalicule vertical. La

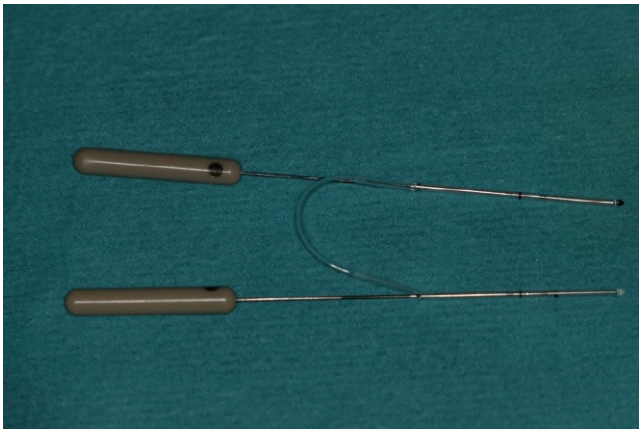


Fig. 28-4 *Boucle interpalpébrale décrite par une sonde Bi-ka®.*

Tableau 28-1 – Résultats et complications de l'intubation bi-canaliculonasale et mono-canaliculonasale dans l'imperforation lacrymonasale du nourrisson.

		Monoka® (moyenne collerette) (*n* = 249)		Bika® (*n* = 302)	
Âge (en mois)		49,2 ± 29,2		81,98 ± 82,49	
Durée d'intubation (en mois)		3,8 ± 6,0		6,91 ± 8,23	
Recul (en mois)		13,1 ± 23,8		15,54 ± 25,0	
Sans complication		215	86,3 %	242	80,1 %
Complications		34	13,7 %	60	19,9 %
	Bourgeon charnu télangiectasique	2	0,8 %	0	0,0 %
	Canaliculite	0	0,0 %	0	0,0 %
	Érosion cornéenne	3	1,2 %	0	0,0 %
	Enfouissement	5	2,0 %	0	0,0 %
	Extériorisation	4	1,6 %	54	17,9 %
	Disparition	20	8,0 %	1	0,3 %
	Rupture du méat	2	0,8 %	0	0,0 %
	Mucocèle secondaire	0	0,0 %	1	0,3 %
	Stricturotomie	0	0,0 %	4	1,3 %
Résultats	Succès	211	84,7 %	237	78,5 %
	Échec	26	10,4 %	31	10,3 %
	Inconnu	12	4,8 %	24	7,9 %

Source : Ducasse A, Adenis JP, Fayet B, George JL, Ruban JM. Les voies lacrymales. Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie, Paris, Masson, 2009.

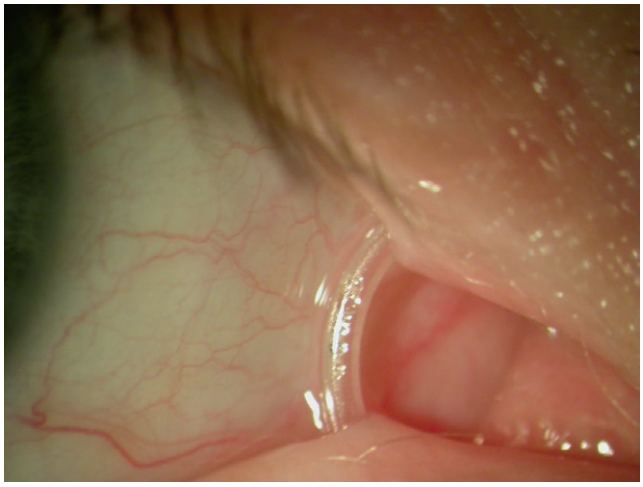


Fig. 28-5 ***Sonde à fixation méatique autostable.*** Noter la fixation sur la tête de fixation à angle droit de la tige de silicone.

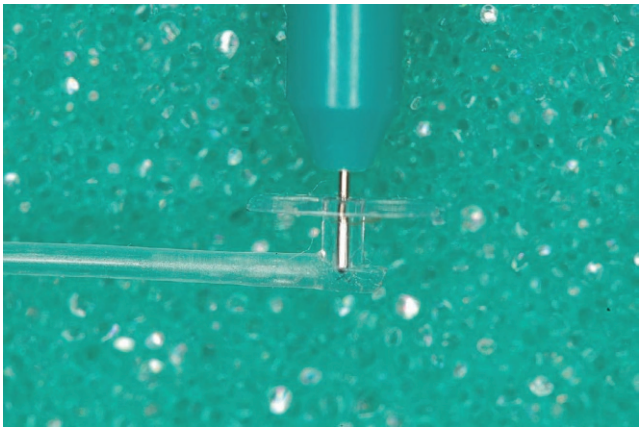


Fig. 28-6 ***Masterka® et GDP® à l'intérieur du silicone.***

sonde de silicone est fixée sur le bulbe avec un angle de 90° (fig. 28-5).

On peut catégoriser les SFMA en fonction de la technique de pose. Dans l'intubation tirée, le guide de pose (GDP) se récupère dans le nez à la manière d'une sonde Bika® classique. Dans l'intubation poussée, le GDP est soit à l'intérieur du silicone comme un cathéter vasculaire (fig. 28-6), soit à l'extérieur dans les sondes préchargées (Lacrijet®). Dans tous les cas, la mise en place de la TDF se fait au moyen d'un pose-clou dilatateur, identique à la mise en place d'un bouchon lacrymal. La collerette doit être plaquée contre la marge palpébrale.

Il est fondamental que le moins de contraintes mécaniques possibles s'exerce sur la TDF. Il ne faut jamais comprimer la sonde au sein du canalicule, engager la TDF par traction de la portion nasale, suturer la Monoka® dans la fosse nasale, ni ajouter un manchon.

Les SFMA sont bien tolérées initialement, mais leur stabilité diminue au cours du temps, n'assurant plus les conditions optimales de sécurité. Elles ne conviennent donc qu'à de courtes durées d'intubation, 2 à 3 mois.

CONTRE-INDICATIONS

On exclura les atteintes du méat lacrymal, ne permettant pas la contention de la sonde (stricturotomie, punctotomie).

L'entropion et l'anesthésie cornéenne, du fait du risque de contact entre la cornée et la TDF, sont à proscrire.

Concernant les sondes poussées, il faut s'assurer de l'absence de trajet sous-muqueux. La recherche du contact métallique est fiable si la sonde est franchement libre dans le méat nasal inférieur.

Enfin, les SFMA ne sont pas indiquées dans le traitement des sténoses complexes.

COMPLICATIONS

La principale complication est l'extériorisation de la sonde, méconnue ou non. Il existe un parallèle très étroit entre ce pourcentage et l'absence de respect des précautions et contre-indications. On admet que les SFMA présentent les mêmes complications que les bouchons lacrymaux, associées aux complications des sondes Bika®. La tête de fixation rend imperméable le canalicule cathétérisé sans que cela soit symptomatique dans la majorité des cas, un canalicule étant laissé libre. On comprend donc qu'un larmoiement surviendrait en cas de placement simultané de deux SFMA du même côté, ce qui n'est pas souhaitable, une sonde Bika® étant indiquée dans ce cas de figure.

Comme les sondes Bika®, les complications postopératoires à noter sont l'opacification de la sonde, l'érosion cornéenne, le prurit, l'extériorisation de la sonde, sa migration canaliculaire, le développement d'un bouchon charnu télangiectasique.

Il est à noter que les SFMA ne se compliquent jamais de stricturotomie. Une rétention intralacrymale d'une partie est anecdotique.

AUTRES TYPES D'INTUBATION

Ballonnet Ophtacath® (FCI)

Destinée au traitement des sténoses partielles du canal lacrymonasal de l'adulte, la dacryoplastie au ballonnet peut associer ou non une intubation lacrymonasale. La comparaison de la procédure avec ou sans intubation mériterait d'être conduite [12].

Intubation autostable de Bigé

Il s'agit d'une intubation bicanaliculaire, poussée, indiquée dans les cas d'atrésie du point lacrymal. Son extériorisation est fréquente.

Intubation Nunchaku

Il s'agit d'une IBCN poussée, dont les indications restent les mêmes que la sonde Bika® traditionnelle. Le risque de trajet sous-muqueux reste un frein à sa généralisation.

Intubation Lacri-Pearl®

Il s'agit d'une IBCN dont la conception est destinée à faciliter sa récupération nasale à l'aveugle.

Intubation spéciale dacryocystorhinostomie (DCR)

On signale les sondes à intubation spécifiquement pensées pour les DCR de l'adulte : diamètre plus important (0,96 mm), partie étroite se positionnant dans les canalicules avec deux renflements au niveau du sac (Bika® différentielle), conformateur à sac lacrymal. Ces sondes restent assez confidentielles.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Freeman JM. The punctum plug : evaluation of a new treatment for the dry eye. Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1975;79(6):OP874–9.

[2] Fayet B, Bernard JA, Ammar J, et al. Treatment of dry eye by temporary punctum plug. Comparison with a control group. J Fr Ophtalmol 1990;13(3):123–33.

[3] Dohlman CH. Punctal occlusion in keratoconjunctivitis sicca. Ophthalmology 1978;85(12):1277–81.

[4] Adams AD. Silicone plug for punctal occlusion. Trans Ophthalmol Soc U K 1978;98(4):499.

[5] Unterman SR, Reidy JJ, Hill JH, et al. Effect of intracanalicular collagen implants on the absorption of topically applied sodium fluorescein. Cornea 1991;10(6):516–8.

[6] Glatt HJ. Failure of collagen plugs to predict epiphora after permanent punctal occlusion. Ophthalmic Surg 1992;23(4):292–3.

[7] Willis RM, Folberg R, Krachmer JH, et al. The treatment of aqueous-deficient dry eye with removable punctal plugs. A clinical and impression-cytologic study. Ophthalmology 1987;94(5):514–8.

[8] Fayet B, Bernard JA, Louka B, et al. Symptomatic treatment of filamentary keratitis by reversible occlusion of the lacrimal meatus. Bull Soc Ophtalmol Fr 1989;89(8-9):939–42. 45-7.

[9] Fayet B, Benabderrazik S, Bernard JA, et al. Canalicular stenoses complicating the insertion of lacrimal plugs ; Incidence and mecanisms. J Fr Ophtalmol 1992;15(1):25–33.

[10] Landman-Vu J, Fayet B, Racy E, et al. Primary lacrimal canaliculitis with clinically detected concretions : one-snip punctoplasty with lateral canaliculotomy vs. punctum sparing canalicular curettage. J Fr Ophtalmol 2021;44(6):855–62.

[11] Fayet B, Racy E, Rubam JM, et al. Pushed monocanalicular intubation. Pitfalls, deleterious side effects, and complications. J Fr Ophtalmol 2011;34(9):597–607.

[12] Poignet B, Sultanik P, Beaujeux P, et al. Primary balloon dacryoplasty for nasolacrimal obstruction in adults : a systematic review. Orbit 2021;40(6):455–60.

This page intentionally left blank

CHAPITRE 29

Fibrinolytiques intraoculaires

F. BEHAR-COHEN

Formation du caillot et fibrinolyse

La formation d'un caillot sanguin se déroule en trois phases, initiation, extension et stabilisation :

- *initiation :* l'activation des plaquettes par l'altération des parois vasculaires induit leur adhésion sur la paroi. Cette interaction est médiée par le facteur von Willebrand et le collagène exposé sur la paroi du vaisseau endommagé, qui se lient à la surface des plaquettes ;
- *extension :* la première couche de plaquettes activées libère des substances qui attirent et activent d'autres plaquettes (thrombine, sérotonine, thromboxane-A2, adénosine diphosphate [ADP], etc.). La thrombine est générée par les protéines de coagulation du plasma à la surface des plaquettes activées ;
- *stabilisation :* elle fait intervenir des substances procoagulantes qui lient le fibrinogène (dont le facteur von Willebrand) et activent la thrombine. La thrombine transforme le fibrinogène en une maille de fibrine qui stabilise le thrombus. Enfin, le facteur XIII, sécrété par les plaquettes activées, réticule le réseau de fibrine, solidifiant ainsi le caillot (fig. 29-1).

La fibrine, composé central du caillot sanguin, est formée à partir du fibrinogène, glycoprotéine homodimérique de 340 kDa constituée de chaînes polypeptidiques 2Aα, 2Bβ et 2γ reliées par 29 ponts disulfures qui forment des complexes hexamériques (Aα/Bβ/γ)2. Le fibrinogène, produit par le foie circule dans le plasma à des concentrations élevées (2-5 mg/ml), qui augmentent rapidement en cas d'inflammation. La formation, la structure et la stabilité du caillot sont fortement influencées par les conditions de formation de la fibrine. Celles-ci comprennent les concentrations de substances procoagulantes, d'anticoagulants, de protéines et de molécules liant la fibrine, d'ions métalliques, ainsi que la contribution des cellules sanguines et vasculaires, en particulier des microvésicules dérivées des cellules, et la présence d'un flux (contrainte mécanique). La concentration en thrombine influence la robustesse du maillage de fibrine. Si cette concentration est élevée, le caillot est peu sensible à la fibrinolyse.

L'héparine et ses dérivés, utilisés pour prévenir la thrombose, réduisent l'activité de la thrombine en plus de modifier directement la structure de la fibrine. C'est l'un de ses mécanismes d'action.

À tous les niveaux, de nombreux systèmes régulent négativement la formation du caillot.

La lyse du maillage de fibrine est assurée par la plasmine, issue de l'activation du plasminogène, produit principalement dans le foie, mais aussi par les tissus oculaires. Les activateurs du plasminogène (*plasminogen activator* [PA]) sont des sérine-protéases qui convertissent le plasminogène en plasmine. Deux types d'activateurs sont produits par deux gènes distincts, *u-PA* (type urokinase) et *t-PA* (activateur tissulaire). Bien qu'ils partagent des activités catalytiques similaires, l'*u-PA* et le *t-PA* diffèrent par leur poids moléculaire, leur réactivité immunologique et leurs interactions avec d'autres protéines, comme les composants de la matrice extracellulaire et les sites de liaison à la surface des cellules.

- L'*u-PA*, qui est produit et sécrété par les monocytes/macrophages, les cellules épithéliales, en particulier les cellules de l'épithélium pigmentaire, contribue au remodelage de la matrice extracellulaire et à la migration cellulaire.
- Le *t-PA*, sécrété par l'endothélium vasculaire lésé, existe sous forme de monomère qui peut être clivé en deux, les deux formes ayant la même activité fibrinolytique. L'activateur tissulaire du plasminogène est inhibé en fin de fibrinolyse par les inhibiteurs de l'activateur du plasminogène (PAI-1 et PAI-2) (voir fig. 29-1).

Altéplase, activateur tissulaire du plasminogène recombinant

L'altéplase (Actilyse®) est une forme recombinante de l'activateur tissulaire du plasminogène de 70 kDa, utilisé comme médicament thrombolytique, injecté par voie veineuse lors d'une embolie pulmonaire, d'un infarctus du myocarde ou d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique.

L'altéplase a démontré son efficacité dans la réduction des déficits neurologiques secondaires à des AVC causés par des thrombus de 39 % contre 26 % chez les patients traités par placebo quand l'injection intraveineuse (0,4 mg/kg) est réalisée dans les trois premières heures [1]. De nouvelles molécules optimisées (comme la ténecteplase, Métalyse®) ont été développées,

© 2023, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

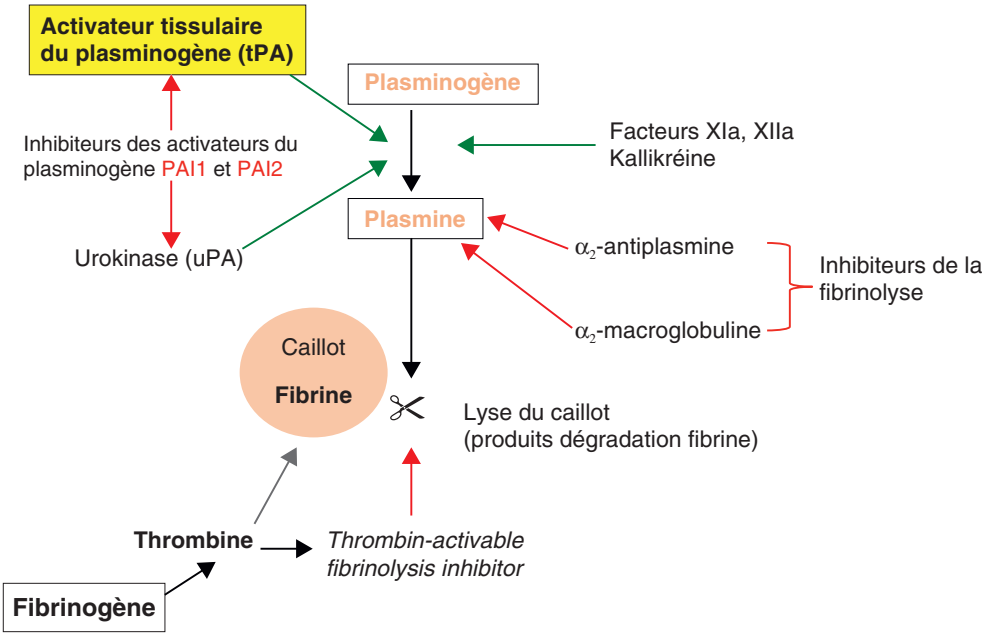


Fig. 29-1 ***Schéma de la coagulation et de la fibrinolyse.***
Les flèches vertes indiquent les activités fibrinolytiques et les flèches rouges les activités antifibrinolytiques.

mais n'ont pas démontré de supériorité par rapport à l'altéplase dans des essais de phase 3 [2]. En cas d'infarctus du myocarde, les protocoles de traitements avec l'altéplase en association avec des anticoagulants montrent des résultats différents selon le mode d'administration (rapidité de la perfusion), et les risques hémorragiques restent élevés [3].

L'altéplase (Actilyse®) existe sous la forme d'une poudre avec un solvant dans des flacons de 10 ou 20 mg correspondant respectivement à 5 800 000 UI et 11 600 000 UI.

INDICATIONS HORS AMM DE L'ALTÉPLASE INTRAOCULAIRE

L'altéplase a été proposée hors autorisation de mise sur le marché (AMM) en ophtalmologie pour favoriser la lyse de caillots sanguins formés dans la chambre antérieure de l'œil, suite à des hémorragies d'origine traumatique le plus souvent, ou plus fréquemment pour favoriser la dissolution et/ou le déplacement des hémorragies sous-maculaires (HSM). L'HSM est une complication rare mais dévastatrice de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire. L'incidence annuelle globale de l'HSM chez les patients atteints de DMLA exsudative a été estimée à 0,14 %. L'HSM peut également compliquer la rupture de macro-anévrismes, la rétinopathie diabétique proliférante, les choroïdopathies pseudopolypoïdales ou les traumatismes du globe oculaire. La fibrine et le fer [4] contenus dans l'hématome, les risques liés à la rétraction du caillot et la fibrose sous-rétinienne secondaire, l'obstacle mécanique au transport entre l'épithélium pigmentaire et la neurorétine, exposent à une perte visuelle définitive, justifiant la tentative de lyse du caillot et du déplacement du sang en dehors de la région maculaire.

L'altéplase (Actilyse®) est l'agent actuellement utilisé hors AMM pour réaliser une fibrinolyse dans les cas d'HSM. L'Actilyse® est administrée par injection intravitréenne ou sous-rétinienne, en association avec un tamponnement par gaz ou air destiné à déplacer la collection de sang dissous, à distance de la zone maculaire. Les deux voies d'administration intravitréenne ou sous-rétinienne ont montré une efficacité similaire, même si théoriquement l'altéplase, du fait de son poids moléculaire (70 kDa), ne diffuserait que modérément à travers la membrane limitante interne [5, 6]. Il n'existe pas de consensus concernant la dose appropriée de rt-PA administrée, qui varie de 10 à 100 µg/0,1 ml. À ces doses, le rt-PA n'a pas montré de toxicité dans différents modèles animaux. Habituellement, une dose de 50 µg est préconisée [7], ce qui impose de diluer la solution reconstituée dans le solvant prévu à cet effet, avec du BSS®, afin de disposer de 50 µg dans le volume qui sera injecté.

Il n'existe pas de résultats de larges études randomisées qui permettent de préciser le bénéfice de cette procédure avec certitude, ni la supériorité d'une procédure chirurgicale particulière, car l'HSM est un événement rare et sa forme anatomique (sous-rétinienne, sous-épithéliale ou mixte) conditionne le résultat fonctionnel [8]. Un bilan par imagerie multimodale permet de localiser l'hématome avec précision, d'en évaluer la dimension et la localisation par rapport à la fovéa et, enfin, d'en déterminer l'origine. Un traitement étiologique par anti-VEGF en cas de DMLA doit être entrepris dans le même temps et poursuivi de façon rigoureuse. Il réduit les risques de récidives et améliore le pronostic fonctionnel de ces patients. La décision opératoire doit être prise en mesurant les bénéfices possibles, en particulier le délai d'intervention et la présence d'un autre œil fonctionnel.

Si une procédure de fibrinolyse est proposée, elle doit être entreprise le plus rapidement possible et dans les 3 à 5 jours au plus tard après la survenue de l'HSM [9].

TECHNIQUES D'INJECTION DE L'ALTÉPLASE POUR LE TRAITEMENT DE L'HÉMATOME SOUS-RÉTINIEN

VITRECTOMIE COMPLÈTE, RT-PA ET INJECTION INTRAVITRÉENNE D'ANTI-VEGF

La procédure comprend une vitrectomie transconjonctivale sans suture, une injection de rt-PA (50 µg dans 50 ou 100 µl) sous la rétine à l'aide d'une canule 41 G, associée ou non à une

injection sous-rétinienne d'air qui peut aider à la mobilisation de l'hématome [10]. Un échange fluide/air associé ou non à une injection d'hexafluorure de soufre (SF_6) ou d'octofluoropropane (C_3F_8) dilué (non expansif) sont réalisés. Une injection d'anti-VEGF doit être réalisée dans le même temps opératoire. Il convient de positionner le patient à plat dos pendant une heure immédiatement après l'intervention, puis d'indiquer le maintien d'une position face vers le sol pendant au moins 5 jours. L'hématome est alors déplacé de la fovéa dans 86 à 100 % des cas avec une amélioration ou une stabilisation de la vision dans 82 à 90 % des cas (fig. 29-2) [5, 7–11].

Une étude récente ayant inclus 37 yeux de patients atteints d'hématome sous-maculaire d'origines diverses rapporte un gain de plus de 3 lignes d'acuité visuelle chez 42 % des patients quelle que soit l'étiologie de l'hématome [11]. Les risques d'hémorragie vitréenne, de décollement de rétine et d'infections sont rares, mais doivent être discutés avec le patient avant de poser l'indication opératoire.

INJECTION INTRAVITRÉENNE D'ALTÉPLASE

Une procédure simplifiée consiste en l'injection intravitréenne d'altéplase (50 µg dans 50 µl), associée à un tamponnement par gaz pur. Les risques d'hémorragie intravitréenne secondaire sont non négligeables, pouvant atteindre 30 %, en particulier chez les patients fumeurs [12].

AUTRES UTILISATION HORS AMM DE L'ALTÉPLASE EN INJECTION INTRAOCULAIRE

L'injection intracamérulaire d'altéplase (50 µg/100 µl) a été proposée dans les cas de réaction fibrineuse avec bouchon de fibrine secondairement à une chirurgie de la cataracte [13]. Cette injection semble efficace, avec un risque d'œdème cornéen transitoire dans environ 15 % des cas [14]. D'autres cas ont été rapportés de l'injection d'altéplase dans la chambre antérieure afin de maintenir l'efficacité d'une iridotomie ou de la filtration après chirurgie du glaucome. Il s'agit d'utilisations exceptionnelles.

Conclusion

L'indication la plus usuelle et reconnue de l'altéplase en ophtalmologie est l'injection sous-rétinienne dans le traitement des hématomes maculaires. Il s'agit d'une utilisation hors AMM qui nécessite une dilution de la solution reconstituée, au bloc opératoire, dans une solution de BSS®. Une dose maximale de 50 µg ne semble pas entraîner de risques toxiques. L'injection intravitréenne peut être proposée en association avec un tamponnement gazeux. Une étude randomisée contrôlée devrait

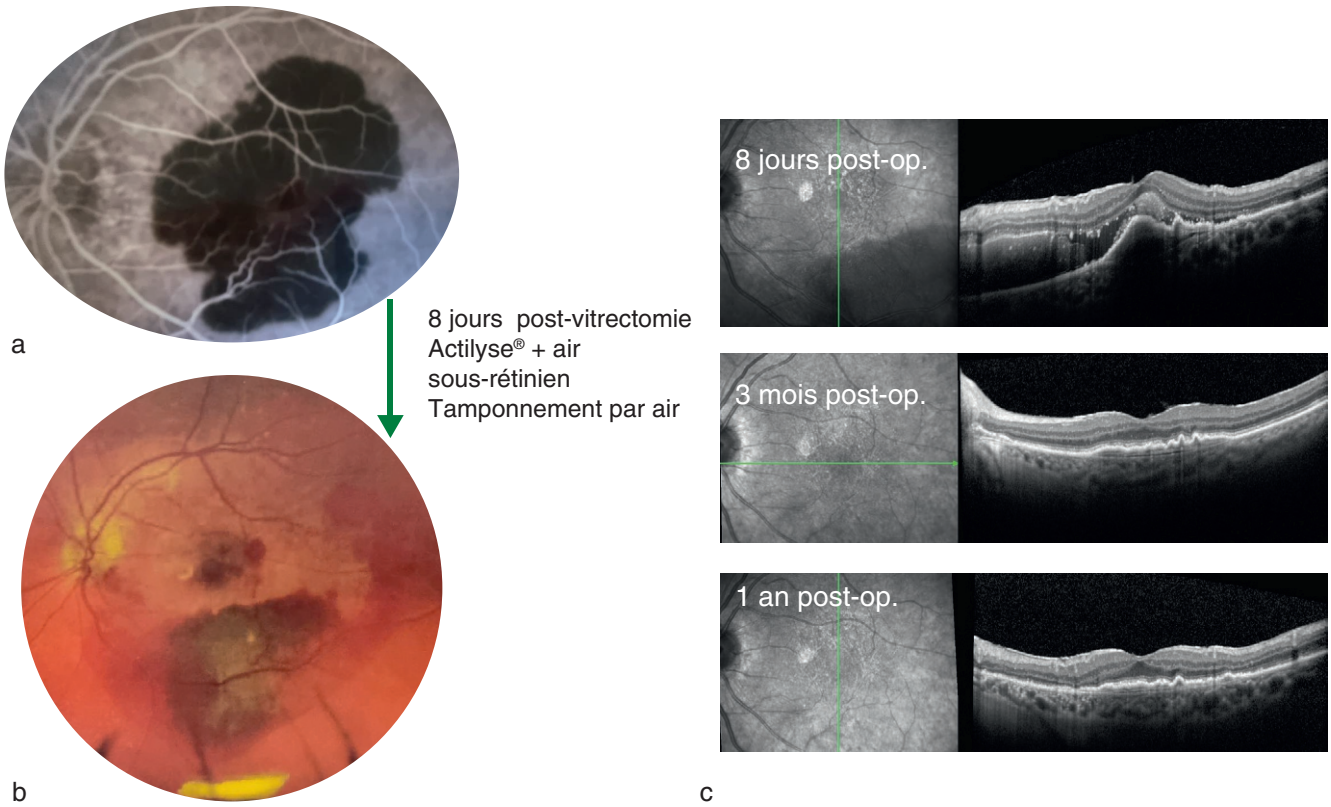


Fig. 29-2 ***Cas d'une patiente opérée d'hématome sous-rétinien (HSM).***
Une patiente de 82 ans, monophtalme œil gauche, l'œil droit ayant été fonctionnellement perdu par une neuropathie optique ischémique antérieure (NOIA), se présente avec une baisse d'acuité visuelle et un scotome central de l'œil gauche. La patiente était connue pour avoir une DMLA avec des drusen non compliqués de néovaisseaux. L'examen du fond d'œil montre la présence d'un HSM (**a**). La patiente est opérée dans les 24 heures avec réalisation d'une vitrectomie à 25 G, injection sous-rétinienne de 50 µl d'altéplase associée à une injection de 100 µl d'air sous-rétinien. Une injection intravitréenne d'anti-VEGF est réalisée dans le même temps. Un tamponnement par air est choisi car la patiente est monophtalme. À 8 jours, l'air s'est résorbé et l'HSM est déplacé (**b**). L'OCT montre un défect épithélial persistant vascularisé et un reliquat inférieur d'hémorragie avec une lame de fibrine rétrofovéolaire. À 3 mois et après 2 injections intravitréennes d'anti-VEGF, l'acuité visuelle est à 8/10es, P3, et l'OCT montre une restauration de l'anatomie maculaire (**c**) qui reste stable à un an avec des injection d'anti-VEGF bimensuelles.
Source : Pr Behar-Cohen.

préciser la technique d'injection la plus efficace. Dans tous les cas, le traitement étiologique est essentiel afin d'optimiser les résultats fonctionnels et d'éviter la récidive hémorragique.

Bibliographie

Les références peuvent être consultées en ligne à l'adresse suivante, http://www.em-consulte.com/e-complement/477020.

Bibliographie

[1] Li Y, Cui R, Fan F, et al. The efficacy and safety of ischemic stroke therapies : an umbrella review. Front Pharmacol 2022 ;13. 924747.
[2] Kvistad CE, Næss H, Helleberg BH, et al. Tenecteplase versus alteplase for the management of acute ischaemic stroke in Norway (NOR-TEST 2, part A) : a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint, non-inferiority trial. Lancet Neurol 2022 ;21:511–9.
[3] Jinatongthai P, Kongwatcharapong J, Foo CY, et al. Comparative efficacy and safety of reperfusion therapy with fibrinolytic agents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction : a systematic review and network meta-analysis. Lancet 2017 ;390:747–59.
[4] Picard E, Daruich A, Youale J, et al. From rust to quantum biology : the role of iron in retina physiopathology. Cells 2020 ;9(3):705.
[5] Tranos P, Tsiropoulos GN, Koronis S, et al. Comparison of subretinal versus intravitreal injection of recombinant tissue plasminogen activator with gas for submacular hemorrhage secondary to wet age-related macular degeneration : treatment outcomes and brief literature review. Int Ophthalmol 2021 ;41(12):4037–46.
[6] Bell JE, Shulman JP, Swan RJ, et al. Intravitreal versus subretinal tissue plasminogen activator injection for submacular hemorrhage. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina 2017 ;48:26–32.
[7] van Zeeburg EJT, van Meurs JC. Literature review of recombinant tissue plasminogen activator used for recent-onset submacular hemorrhage displacement in age-related macular degeneration. Ophthalmologica 2013 ;229:1–14.
[8] Stanescu-Segall D, Balta F, Jackson TL. Submacular hemorrhage in neovascular age-related macular degeneration : a synthesis of the literature. Surv Ophthalmol 2016 ;61:18–32.
[9] de Silva SR, Bindra MS. Early treatment of acute submacular haemorrhage secondary to wet AMD using intravitreal tissue plasminogen activator, C3F8, and an anti-VEGF agent. Eye Lond Engl 2016 ;30:952–7.
[10]Sharma S, Kumar JB, Kim JE, et al. Pneumatic displacement of submacular hemorrhage with subretinal air and tissue plasminogen activator : initial United States experience. Ophthalmol Retina 2018 ;2:180–6.
[11]Wilkins CS, Mehta N, Wu CY, et al. Outcomes of pars plana vitrectomy with subretinal tissue plasminogen activator injection and pneumatic displacement of fovea-involving submacular haemorrhage. BMJ Open Ophthalmol 2020 ;5, e000394.
[12]Lim JH, Han YS, Lee SJ, Nam KY. Risk factors for breakthrough vitreous hemorrhage after intravitreal tissue plasminogen activator and gas injection for submacular hemorrhage associated with age related macular degeneration. PloS One 2020 ;15, e0243201.
[13]Osaadon P, Belfair N, Lavy I, et al. Intracameral r-tPA for the management of severe fibrinous reactions in TASS after cataract surgery. Eur J Ophthalmol 2022 ;32:200–4.
[14]Ozveren F, Eltutar K. Therapeutic application of tissue plasminogen activator for fibrin reaction after cataract surgery. J Cataract Refract Surg 2004 ;30:1727–31.

CHAPITRE 30

Anticancéreux en ophtalmologie

A. MATET, D. MALAISE, C. LEVY-GABRIEL, L. LUMBROSO-LE ROUIC, C. SOUSSAIN, M. RODRIGUES, F. DOZ, N. CASSOUX

Introduction

La thérapeutique en oncologie repose sur trois piliers : la chirurgie, la radiothérapie et les traitements médicamenteux. Leur combinaison employée en contexte « néoadjuvant » (avant chirurgie) ou « adjuvant » (après chirurgie) vise à traiter la tumeur primaire, à réduire le risque de rechute locale et de métastases à distance ou, en cas de progression, à traiter une rechute, qu'elle soit locale ou métastatique, afin d'allonger l'espérance de vie du patient en préservant sa qualité de vie.

Les traitements médicamenteux comportent :

- les chimiothérapies : détruisant les cellules tumorales en perturbant les étapes du cycle cellulaire, elles ont été développées principalement depuis le milieu du XX^{e} siècle. Elles ont été, avec les hormonothérapies, les principaux traitements médicaux des cancers jusqu'au début des années 2000, et le restent encore dans de nombreux types tumoraux ;
- les « thérapies ciblées » : apparues au cours des années 2000, ce sont des médicaments innovants, conçus pour inhiber une cible moléculaire bien précise, le plus souvent une protéine faisant partie d'une voie de signalisation impliquée dans l'oncogenèse. Ces traitements ont généralement montré leur intérêt dans les cancers où la protéine ciblée est surexprimée et porteuse d'une mutation activatrice. Ainsi, l'avènement des inhibiteurs de B-Raf a transformé la prise en charge des mélanomes cutanés et conjonctivaux porteurs de la mutation *BRAF* V600E (environ la moitié des mélanomes cutanés, le tiers des mélanomes conjonctivaux, mais elle est absente des mélanomes uvéaux) ;
- les inhibiteurs de checkpoints immunitaires, classe thérapeutique la plus récente, qui a considérablement modifié la prise en charge de nombreux cancers. Il s'agit d'anticorps monoclonaux inhibant les interactions entre CTLA4 et son récepteur CD80/CD86 (ipilimumab [Yervoy®], trémélimumab [non commercialisé, accessible après autorisation d'accès compassionnel]/ANSM) ou les interactions entre PD-1 (*programmed cell death 1*) et son ligand PD-L1/PD-L2 (anti-PD-1 : nivolumab [Opdivo®], pembrolizumab [Keytruda®] ; anti-PD-L1 : atézolizumab [Tecentriq®], durvalumab [Imfinzi®]), responsables de la tolérance immunitaire générée par le cancer, « freinant » la réponse immunitaire dirigée contre lui ;
- de nouvelles classes, comme les anticorps monoclonaux bispécifiques, dont le tebentafusp, que nous abordons plus bas, est un exemple.

Comme pour toute thérapeutique anticancéreuse, ces traitements présentent des effets indésirables importants à connaître pour optimiser leur prescription et le suivi des patients. Les chimiothérapies ont principalement des effets indésirables sur les cellules à renouvellement rapide : hématologiques (cytopénies), cutanées et muqueuses (alopécie, mucites, vomissements). Les thérapies ciblées présentent des effets indésirables multiples, en fonction des voies de signalisation ciblées. Il existe des effets ophtalmologiques, notamment avec la classe des inhibiteurs de MEK (*mitogen-activated protein kinase*) [1–3] qui peuvent induire des décollements séreux rétiniens et des décollements de l'épithélium pigmentaire. Quant aux immunothérapies, elles induisent surtout des manifestations auto-immunes de tous types.

Dans ce chapitre, nous allons passer en revue les développements récents concernant les indications des anticancéreux en oncologie oculaire, en nous focalisant sur leur intérêt clinique. Nous distinguerons les traitements systémiques, dont la prescription et l'administration sont effectuées en collaboration avec un service d'oncologie adulte ou pédiatrique, et les traitements à administration locale topique ou intravitréenne. Toute indication d'un traitement anticancéreux doit être validée au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Traitements systémiques

VISMODEGIB ORAL POUR LE CARCINOME BASOCELLULAIRE

VISMODÉGIB (ERIVEDGE®)

Le carcinome basocellulaire (fig. 30-1), cancer cutané le plus fréquent, survient généralement après 50 ans sur les zones découvertes, essentiellement le cou et la tête, avec comme principal facteur de risque des expositions solaires importantes

© 2023, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

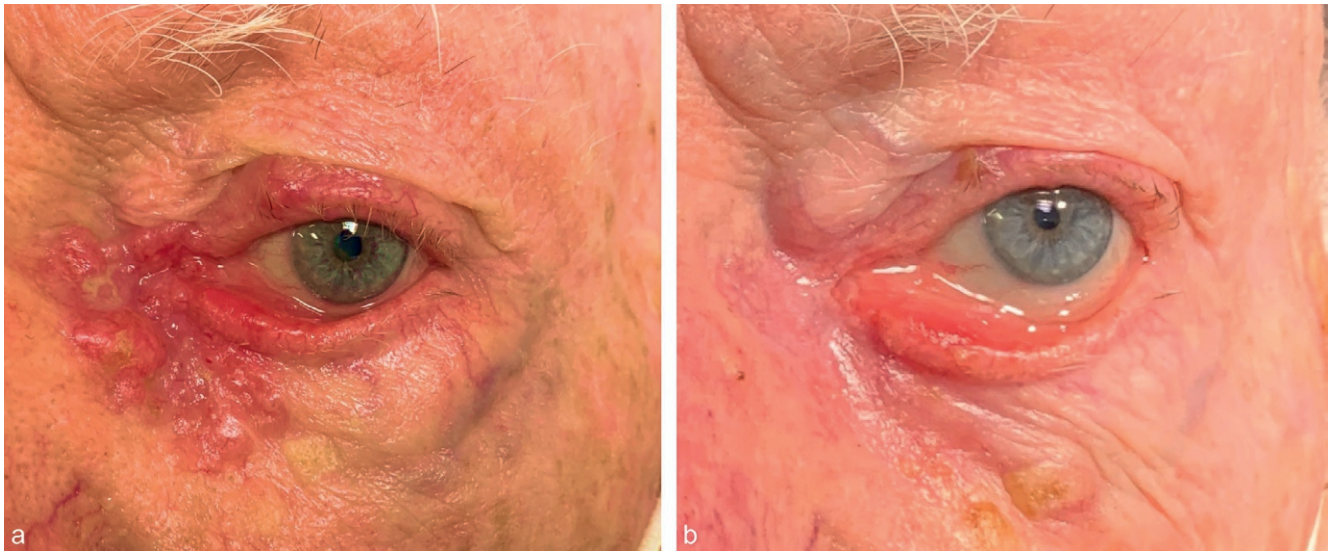


Fig. 30-1 ***Carcinome basocellulaire nodulaire de l'angle interne (a).***
Après confirmation par biopsie, traitement par vismodegib oral permettant d'observer une régression des lésions macroscopiques après 4 mois (**b**). Le traitement a été interrompu 2 mois plus tard, puis le patient a été suivi très régulièrement pour détecter une éventuelle rechute (pas de rechute après 6 mois de suivi).

et répétées. Les ophtalmologistes prennent en charge les carcinomes basocellulaires de localisation palpébrale. D'un point de vue histologique, on distingue les formes superficielles, nodulaires et sclérodermiformes, cette dernière étant la plus agressive. Le carcinome basocellulaire présente surtout un risque évolutif locorégional. Le traitement de référence est l'exérèse chirurgicale. Le vismodégib, thérapie ciblée visant la voie *Hedgehog*, est une thérapie ciblée indiquée dans le carcinome basocellulaire métastatique symptomatique et le carcinome basocellulaire localement avancé pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées [4]. Il permet d'obtenir une régression des lésions dans au moins la moitié des cas. L'effet n'est néanmoins que suspensif, avec une durée moyenne de réponse d'environ 7 mois [5]. Pour réduire le risque de rechute, il a été récemment proposé de compléter le traitement par une chirurgie ou, en cas d'impossibilité, par une radiothérapie sur le reliquat tumoral [6]. Les principaux effets indésirables sont la fatigue, la perte de poids, la dysgueusie, les crampes musculaires et l'alopécie.

SONIDÉGIB (ODOMZO®)

Le sonidégib, autre inhibiteur de la voie *Hedgehog*, est également proposé dans le carcinome basocellulaire localement avancé qui ne relève pas d'une chirurgie curative ou d'une radiothérapie. En cas de maladie très avancée, métastatique, ou réfractaire au vismodégib/sonidégib, une immunothérapie par anti-PD-1 (*programmed cell death protein 1*) est envisageable, encore en cours d'évaluation dans des essais cliniques [4].

THÉRAPIES CIBLÉES ET IMMUNOTHÉRAPIES INTRAVEINEUSES POUR LE MÉLANOME CONJONCTIVAL MÉTASTATIQUE

Le mélanome conjonctival (fig. 30-2) est un cancer de la muqueuse conjonctivale très agressif, avec un potentiel d'invasion locale, ganglionnaire et métastatique. Au stade local limité à la conjonctive, le traitement repose sur l'exérèse chirurgicale *in toto*, suivie d'une irradiation adjuvante destinée à traiter la maladie microscopique résiduelle (car il serait impossible d'obtenir des marges chirurgicales suffisantes sans sacrifier l'œil), et éventuellement d'une chimiothérapie au moyen d'un collyre anticancéreux (voir plus bas) pour éradiquer la mélanose conjonctivale associée, facteur de risque de rechute. Au stade localement très avancé, une exentération orbitaire peut être la seule option thérapeutique raisonnable. En rechute locorégionale ganglionnaire, ou métastatique, un traitement systémique est nécessaire.

Le mélanome conjonctival partage certaines caractéristiques, notamment génomiques, avec le mélanome cutané. En particulier, il peut présenter plusieurs mutations le rendant potentiellement répondeur aux thérapies ciblées, comme les mutations du suppresseur de tumeur *NF1*, des oncogènes *BRAF*, *NRAS* et plus rarement *KIT* [7, 8]. L'efficacité des thérapies ciblées actives sur ces voies est reconnue dans le mélanome cutané. En l'absence d'essai clinique spécifique aux mélanomes conjonctivaux, les indications des traitements systémiques suivent les recommandations thérapeutiques des mélanomes cutanés.

Le traitement systémique repose sur deux classes médicamenteuses :

- les thérapies ciblées sont indiquées pour des tumeurs mutées *BRAF* ou *KIT*, éligibles à des inhibiteurs de B-Raf (associés à des anti-MEK) et de KIT. Elles sont associées à des réponses tumorales rapides mais transitoires, avec des résistances apparaissant après quelques mois de traitement [8] ;
- les immunothérapies : globalement mieux tolérées que les thérapies ciblées. Les anti-PD-1 (nivolumab et pembrolizumab) sont des anticorps monoclonaux particulièrement adaptés chez des patients âgés ou fragiles. Les réponses sont retardées, mais peuvent être prolongées avec des patients en réponse pendant des années. Une combinaison de deux immunothérapies, anti-PD-1/anti-CTLA-4 (nivolumab/ipilimumab), apporte un bénéfice clinique en termes de taux de réponse et de contrôle de la maladie comparativement à la monothérapie par anti-PD-1, mais au prix d'un profil de toxicité clairement plus lourd. Elle peut être discutée au cas par cas chez des patients jeunes, en bon état général [9].

Pour les maladies localement avancées ou en rechute ganglionnaire (rétro-/pré-auriculaire ou cervicale), une radiothérapie adjuvante et un traitement systémique doivent être administrés après curage. Il s'agit le plus souvent d'une immunothérapie par anti-PD-1 (pembrolizumab ou nivolumab) pour une durée d'au moins un an, qui présente une meilleure balance bénéfice/risque que l'ipilimumab (anti-CTLA-4) ou qu'un médicament anti-*BRAF*.

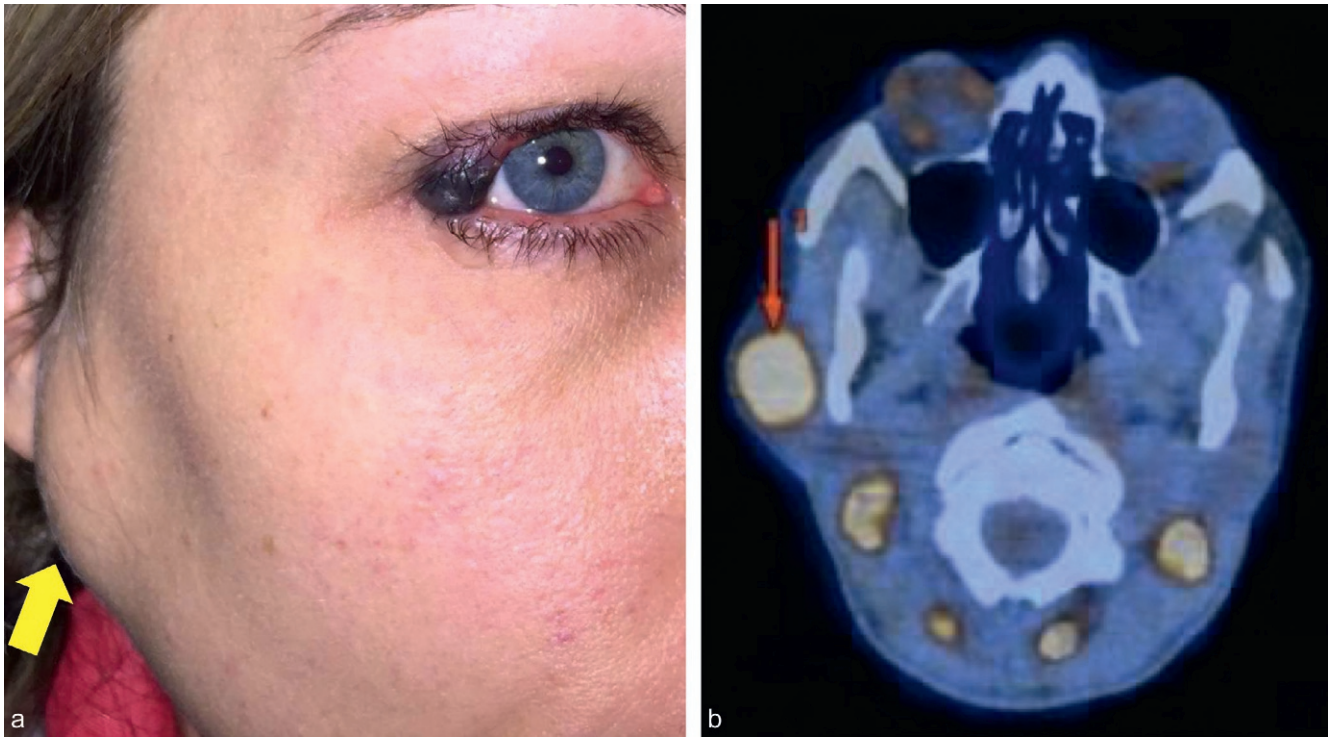


Fig. 30-2 ***Patiente de 35 ans présentant un mélanome conjonctival et palpébral supérieur en rechute (a) après une exérèse chirurgicale par shaving, la première histologie probablement erronée ayant conclu à un nævus.***
On observe une masse parotidienne, hypermétabolique au TEP-scanner, correspondant à une dissémination métastatique du mélanome via le système de drainage ganglionnaire (**b**).
Source : Dr Julien Boumendil et Olivier Choussy.

Au stade métastatique (présence de métastases viscérales), l'objectif du traitement devient palliatif, visant à retarder la progression et à améliorer la survie globale. La stratégie thérapeutique dépend des mutations tumorales (*BRAF*, *KIT*), de la présentation clinique et de l'état général [10].

Au total, on choisit dans la plupart des cas en première ligne, dans un contexte de rechute locorégionale ganglionnaire ou métastatique, une immunothérapie simple ou combinée, en réservant la thérapie ciblée à la résistance dans les cas mutés. La seule exception concerne les mélanomes *BRAF*-mutés en rechute locale ou métastatique, avec forte masse tumorale, pour lesquels une thérapie ciblée anti-B-Raf peut être indiquée en première ligne pour obtenir une réponse rapide.

■ TÉBENTAFUSP INTRAVEINEUX POUR LE MÉLANOME UVÉAL MÉTASTATIQUE

Le mélanome uvéal est la tumeur intraoculaire primitive la plus fréquente, avec en France environ 500 à 600 nouveaux malades chaque année. Ces mélanomes sont localisés par ordre de fréquence à la choroïde (fig. 30-3), au corps ciliaire et à l'iris. Contrairement aux mélanomes cutanés et conjonctivaux, le mélanome uvéal présente une faible charge mutationnelle, sans mutation *BRAF*, *NRAS* ou *KIT*. Selon les référentiels du réseau national labellisé «MelaChoNat», le traitement de la tumeur uvéale primaire dépend de sa taille, les tumeurs d'épaisseur inférieure à 10 mm étant éligibles à une irradiation par proton- ou curiethérapie, et celles dont l'épaisseur dépasse 10 mm devant être énucléées d'emblée, en raison des effets indésirables post-radiques trop importants.

Environ 30 % des patients vont développer des métastases au cours des dix années suivant le traitement de la tumeur primaire, ce risque étant modulé par les caractéristiques cliniques et génomiques de la tumeur. Jusqu'à il y a peu, en dehors de la résection de lésions hépatiques unifocales, aucune molécule ou association n'avait permis une augmentation significative de survie globale, y compris les nouvelles classes d'immunothérapie et de thérapie ciblée [11], en raison du profil non hypermuté, et de l'absence des mutations sensibilisantes observées dans le mélanome cutané ou conjonctival [12]. Plusieurs études de phase II, comparatives ou non, n'ont pas permis de démontrer de gain en survie sans progression, ni en survie globale, avec les molécules suivantes : combinaison pembrolizumab/entinostat, combinaison nivolumab/ipilimumab, combinaison sélumétinib (Koselugo®)/dacarbazine (Déticène® et génériques), et fotémustine en perfusion intra-artérielle hépatique [13–16].

Le tébentafusp (Kimmtrak®) appartient à la classe récente des «récepteurs monoclonaux immunomobilisateurs de lymphocytes T contre le cancer» ou *immune-mobilizing monoclonal T-cell receptors against cancer* (ImmTAC). Il s'agit d'une protéine de fusion bispécifique, possédant :

- un récepteur de lymphocytes T reconnaissant une séquence peptidique de la protéine gp100, spécifiquement présentée par la molécule d'histocompatibilité HLA-A*02-01, la plus fréquente, puisqu'elle est présente dans environ 45 % de la population caucasienne ;
- un fragment anti-CD3 qui active spécifiquement des lymphocytes T et stimule ainsi la réaction immunitaire contre les cellules cancéreuses gp100-positives.

Le tébentafusp a démontré au cours d'un essai clinique randomisé multicentrique, de phase III, un gain en survie globale de 21,7 mois contre 16,0 mois dans le groupe contrôle (trois traitements au choix de l'investigateur entre pembrolizumab, dacarbazine et ipilimumab). Un tel gain de survie n'avait jamais été observé dans une étude sur le mélanome uvéal métastatique. Cette étude a également montré un gain en survie sans progression [17]. Les patients traités ont néanmoins développé des effets

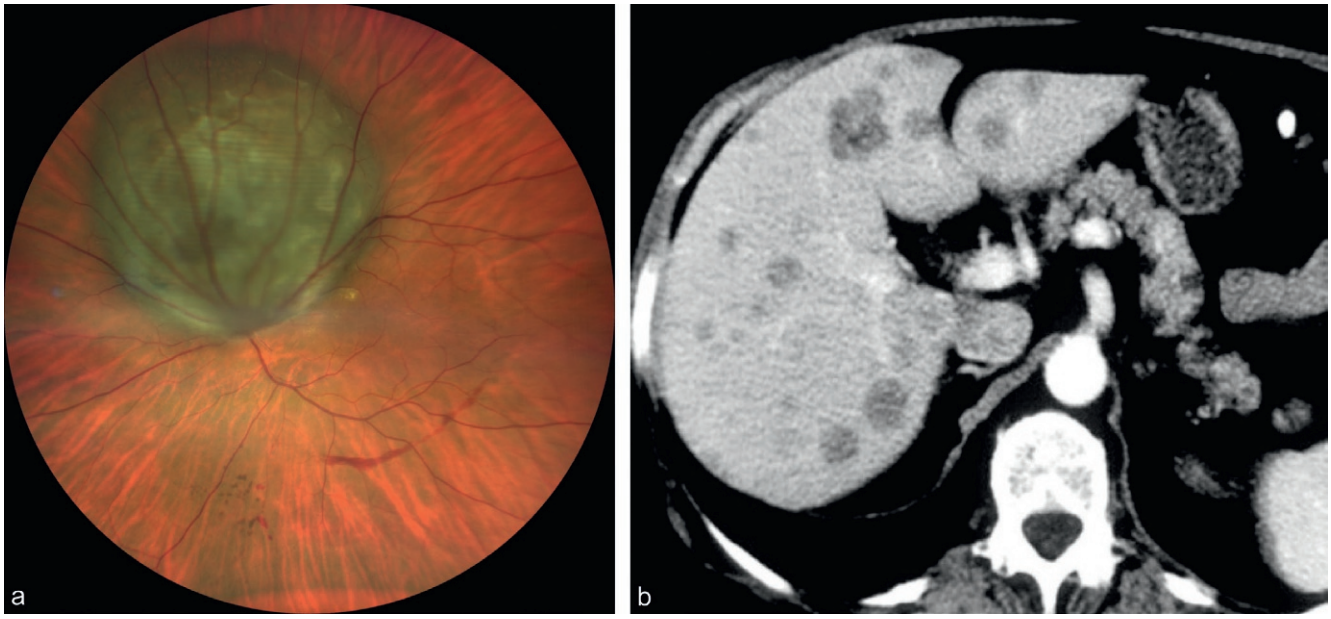


Fig. 30-3 ***Masse intraoculaire pigmentée correspondant à un mélanome choroïdien, qui sera traité par protonthérapie (a).*** Trois ans plus tard, apparition de multiples nodules hépatiques dont l'histologie montre qu'il s'agit de métastases du mélanome connu (**b**).

indésirables jugés sévères (grade ≥ 3) chez 44 % du bras tébentafusp contre 17 % du bras contrôle. Les deux principaux effets indésirables enregistrés étaient le *rash* cutané (83 % des patients) et le syndrome de relargage cytokinique par activation lymphocytaire (89 % des patients), qui se caractérise par l'apparition de fièvre, de frissons, voire d'hypotension. Ce syndrome nécessite une prise en charge spécifique, notamment la suspension éventuelle du traitement, l'administration d'un antihistaminique (sévérité de grade 2), d'une corticothérapie topique (sévérité de grade 2) ou générale (voie orale en cas de sévérité de grade 2, voie intraveineuse en cas de sévérité de grade 2 ou 3) pour encadrer le traitement. En cas d'effet indésirable de grade 4, il est légitime d'arrêter définitivement cette option thérapeutique. Cette réaction justifie que le traitement soit administré en milieu spécialisé, à proximité d'une unité de soins intensifs. À plus long terme, on observe chez les patients traités un vitiligo, avec blanchiment des téguments de degré variable, en lien avec la réaction immunitaire contre l'ensemble des mélanocytes de l'organisme.

Le tébentafusp suscite un grand espoir chez les patients atteints de mélanome uvéal métastatique et chez les praticiens les prenant en charge, mais on doit souligner deux limites importantes à ce traitement : son coût important et son inefficacité chez les 55 % de la population qui ne présentent pas l'allèle HLA-A*02-01, en raison de sa conception moléculaire.

Traitements intravitréens

MELPHALAN (ALKERAN® ET GÉNÉRIQUES) ET TOPOTÉCAN (HYCAMTIN® ET GÉNÉRIQUES) INTRAVITRÉENS POUR LE RÉTINOBLASTOME

Dans un œil atteint d'un rétinoblastome, un essaimage de cellules tumorales dans le vitré à partir de la tumeur primaire rétinienne est possible, que ce soit dès le diagnostic ou lors d'une rechute (fig. 30-4). Pendant des décennies, les seuls traitements disponibles devant un essaimage vitréen diffus étaient l'irradiation externe ou l'énucléation. Néanmoins, la radiothérapie n'était pas toujours efficace sur les rechutes vitréennes et était source de très nombreux effets indésirables, parmi lesquels les défauts de croissance orbitaire et les sarcomes en territoire irradiés, qui peuvent entraîner le décès d'un patient rescapé d'un rétinoblastome dans l'enfance [18].

Il existait pendant des décennies un interdit de tout geste chirurgical intraoculaire invasif dans un œil atteint de rétinoblastome, en raison de nombreux cas décrits de dissémination orbitaire, de métastases précoces et d'évolution fatale lors d'évisc érations réalisées par erreur sur un œil tumoral (au lieu d'une énucléation), ou de chirurgies intraoculaires pour décollement de rétine ou hémorragie intravitréenne en méconnaissant la tumeur sous-jacente. Cet interdit reste toujours valable en cas de tumeur active. En parallèle, les injections intravitréennes (IVT) de chimiothérapie (par méthotrexate, voir ci-dessous) ont été expérimentées depuis les années 2000 dans le lymphome vitréorétinien, avec succès et sans complications majeures [19]. Au début des années 2010, une nouvelle technique d'injections intravitréennes sécurisées pour l'essaimage vitréen localisé a été décrite par Munier et al. [20]. La chimiothérapie initialement sélectionnée était le melphalan, puis le topotécan a montré également un bon profil d'efficacité. Le melphalan est un agent alkylant appartenant à la famille des moutardes azotées. Le topotécan est un inhibiteur de la topo-isomérase I. Les doses utilisées sont, pour les deux molécules, 20 à 30 µg en fonction de l'âge et du volume du globe.

Actuellement, ces injections IVT sont indiquées principalement :

- en deuxième ligne en cas de persistance d'un essaimage vitréen localisé après traitement par chimiothérapie systémique (associant généralement vincristine [Oncovin® et génériques], carboplatine [génériques] et étoposide [génériques et Etopophos®]) ou locale par cathétérisme de l'artère ophtalmique (généralement par melphalan, éventuellement associé au topotécan) ;
- ou en cas de rechute vitréenne localisée observée après la phase de traitement initial [20].

Il n'existe pas de consensus, ni de recommandations officielles sur ces indications, et une réflexion internationale sur ces traitements est souhaitable.

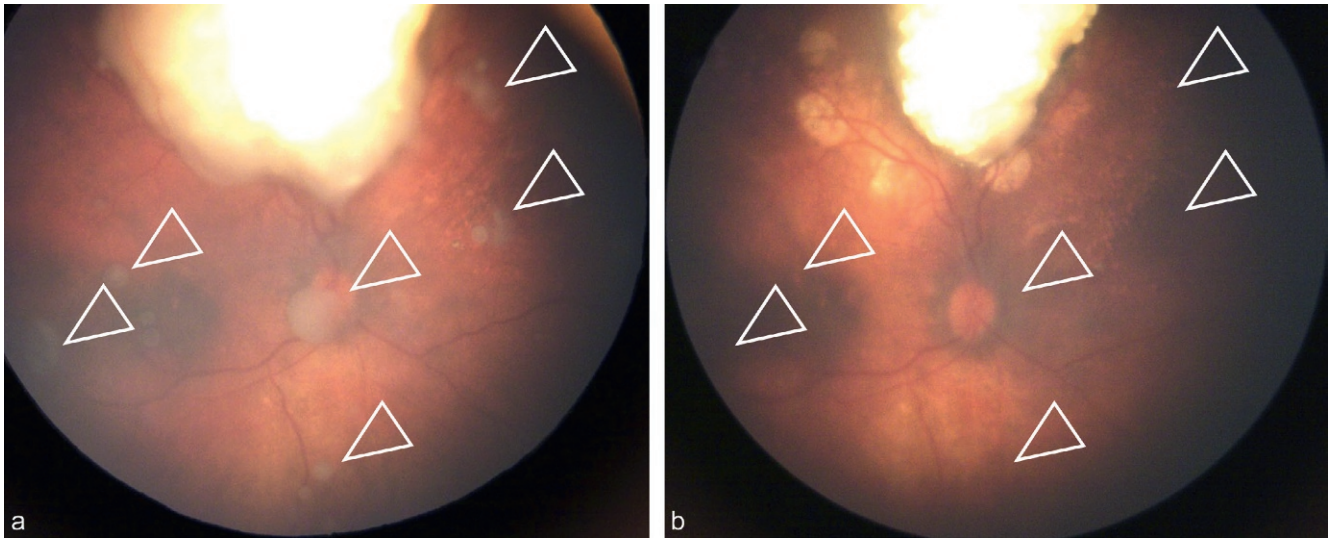


Fig. 30-4 ***Enfant de 18 mois atteint d'un rétinoblastome unilatéral traité par injections intra-artérielles de melphalan.***
Au cours du traitement est apparu un essaimage vitréen localisé en postérieur, autour de la tumeur rétinienne principale (**a**, flèches). Des injections intravitréennes de melphalan hebdomadaires (quatre au total) ont permis d'obtenir une disparition complète de cet essaimage (**b**).

Concernant la technique d'injection sécurisée, après avoir identifié une zone où le vitré n'est pas atteint (raison pour laquelle les injections sont contre-indiquées en cas d'essaimage vitréen diffus), une ponction de la chambre antérieure est réalisée afin d'hypotoniser le globe et de diminuer le risque de reflux. Une aiguille 31 ou 32 G est utilisée pour réaliser l'injection IVT. À la fin de l'injection, une triple cryo-application du point de ponction sclérale permet d'éviter tout risque d'ensemencement tumoral sur le trajet de l'aiguille [20]. Dans la littérature, un seul un cas d'extériorisation post-injection a été décrit [21, 22] ; il faut donc respecter scrupuleusement ce protocole.

Les injections IVT de melphalan et de topotécan sont généralement très efficaces et ont permis l'arrêt quasi complet des irradiations externes dans les pays utilisant ce traitement, ainsi que de réduire significativement les énucléations secondaires liées à une rechute vitréenne [23]. Des études sont en cours pour tenter de comparer leur efficacité. Au moins trois injections espacées de 7 à 10 jours sont nécessaires, nombre à adapter en fonction de la présentation clinique et du type d'essaimage (sphère, nuage, poussière, etc.) [24, 25]. Elles présentent néanmoins une toxicité, supérieure avec le melphalan qu'avec le topotécan. Chaque injection IVT de melphalan est associée à une diminution des réponses à l'électrorétinogramme, et induit des signes d'atrophie rétinienne à court terme (aspect « poivre et sel ») et des occlusions capillaires rétiniennes [23, 26]. Ce risque de complications vasculaires est exacerbé lorsque des injections intra-artérielles de melphalan sont associées [23, 27]. Les injections IVT de topotécan présenteraient un meilleur profil de tolérance, notamment moins d'altérations à l'électrorétinogramme [28]. Enfin, l'utilisation de melphalan (5 µg/ml) dans la ligne d'infusion intraoculaire au cours d'une vitrectomie a été décrite, en cas de chirurgie vitréorétinienne sur un œil ayant été précédemment traité pour un rétinoblastome, afin de limiter au maximum le risque de dissémination tumorale [29].

MÉTHOTREXATE INTRAVITRÉEN POUR LE LYMPHOME VITRÉORÉTINIEN PRIMITIF

Le lymphome vitréorétinien primitif est un sous-type de lymphome B primitif à grandes cellules du système nerveux central (fig. 30-5). On parle de lymphome vitréorétinien primitif lorsque, au diagnostic, l'atteinte intraoculaire est isolée, sans atteinte cérébrale associée. Le tableau clinique est proche d'une uvéite du segment postérieur, avec laquelle la maladie est souvent confondue. En cas de diagnostic initial erroné d'uvéite postérieure, le diagnostic de lymphome est évoqué devant son caractère chronique et la réponse aux corticoïdes locaux ou systémiques, transitoire, suivie d'une aggravation. Les signes cliniques sont la triade hyalite cellulaire, infiltrats sous-rétiniens, altérations de l'épithélium pigmentaire, responsable de l'aspect pathognomonique « en peau de léopard » à l'angiographie à la fluorescéine. En cas de suspicion clinique, une ponction de chambre antérieure doit être réalisée, qui montre une élévation de l'interleukine 10 (IL-10) dans l'humeur aqueuse, et une IL-6 peu élevée (elle est élevée en cas de processus inflammatoire). Le diagnostic doit alors être confirmé par une vitrectomie diagnostique recherchant des cellules lymphomateuses en cytologie, des cellules B $CD20^+$ en cytométrie de flux ou immunohistochimie, un clone lymphocytaire B monoclonal en PCR (*polymerase chain reaction*) et à nouveau un taux d'IL-10 élevé dans le vitré. Tous ces éléments ne sont pas toujours retrouvés, l'essentiel étant que les cellules lymphomateuses soient identifiées par l'une de ces techniques.

La prise en charge est multidisciplinaire, associant des spécialistes en hématologie, ophtalmologie, neurologie, radiologie et radiothérapie. Il n'existe pas de consensus international sur la stratégie thérapeutique, qui peut reposer sur des traitements locaux (radiothérapie ou injection IVT de chimiothérapie de type méthotrexate [Lédertrexate® et génériques] ou rituximab [Mabthera® et biosimilaires]) et/ou systémiques (chimiothérapie ou immunothérapie systémiques notamment). Selon les protocoles en vigueur, en France, au sein du Réseau LOC (lymphome oculo-cérébral), le traitement de première ligne est le plus souvent un traitement systémique, similaire à celui utilisé dans les lymphomes cérébraux et reposant sur l'utilisation de méthotrexate à haute dose, si l'état du patient le

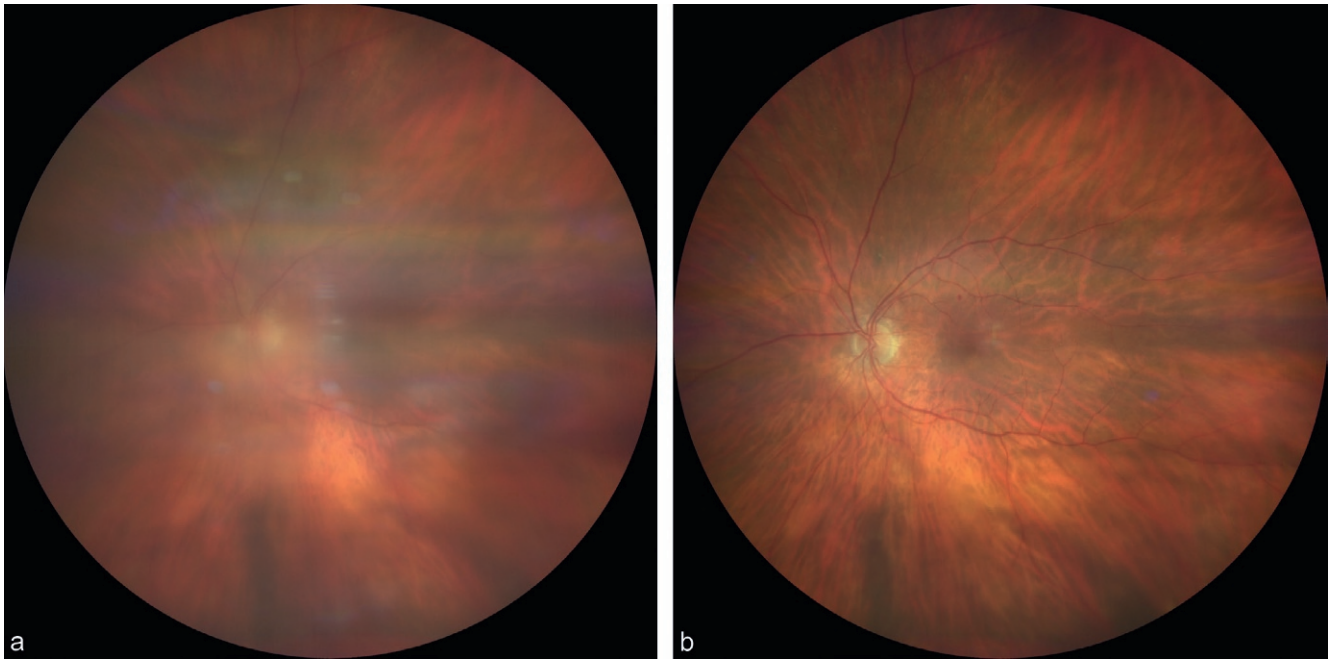


Fig. 30-5 ***Lymphome vitréorétinien primitif en rechute avec atteinte vitréenne de l'œil gauche chez une patiente de 87 ans (a).*** En raison de l'âge et des traitements antérieurs reçus, décision de traitement par injections intravitréennes de méthotrexate. Après 5 injections, la hyalite cellulaire avait disparu (**b**), et l'interleukine 10 dosée dans l'humeur aqueuse était passée de 71 pg/ml à < 2,5 pg/ml (indétectable).

permet. Néanmoins, les injections IVT de chimiothérapie sont une option souvent employée en cas de rechute oculaire isolée, chez des patients non éligibles au méthotrexate à haute dose, ou en complément d'un traitement systémique moins intense en cas de terrain fragile, comme le témozolomide (Temodal® et génériques) oral (précurseur de la classe des imidazotétrazines). Le témozolomide est un alkylant dérivé triazène qui subit une conversion chimique rapide à pH physiologique en monométhyl triazéno-imidazole carboxamide (MTIC) actif.

L'objectif du traitement local est d'induire une rémission complète intraoculaire et d'améliorer la vision avec une toxicité systémique limitée voire nulle. Le méthotrexate est le principal médicament utilisé pour l'injection IVT à la dose de 0,4 mg/0,1 ml. La phase d'induction consiste en une injection IVT bihebdomadaire pendant 4 semaines. Le traitement est ensuite adapté en fonction de la réponse clinique et de l'évolution du taux d'IL-10 dans l'humeur aqueuse [30–32].

Les injections IVT de rituximab à la dose de 1 mg/0,1 ml, seules ou associées à des injections IVT de méthotrexate, sont une alternative intéressante qui permettrait de limiter le nombre d'injections nécessaires pour contrôler le lymphome. Les protocoles varient d'un auteur à l'autre [31, 33, 34].

Les données sur la biodisponibilité oculaire de la chimiothérapie intravitréenne sont rares. De Smet et al. [35, 36] ont montré qu'une seule injection IVT de 400 µg de méthotrexate restait efficace plus de 5 jours. Kim et al. [37] ont déterminé que la demi-vie du rituximab dans le corps vitré du lapin (injection IVT de 1 mg/0,1 ml) est de 4,7 jours.

Les principaux effets indésirables liés au méthotrexate en injection IVT sont l'hypertonie intraoculaire transitoire, la kératopathie épithéliale [38, 39] et, dans certains cas, la résistance secondaire [40]. Les effets indésirables locaux sont réduits en effectuant une ponction de la chambre antérieure décompressive avant l'injection, et un lavage abondant de la cornée en fin de geste. L'échantillon d'humeur aqueuse obtenu est ensuite utilisé pour mesurer la concentration d'IL-10 sous traitement [41]. Concernant le rituximab intravitréen, dont l'intérêt a été rapporté, mais qui n'est pas utilisé de façon courante dans les protocoles actuels du Réseau LOC, il peut induire une uvéite iatrogène, réversible [33].

Traitements par collyres

MITOMYCINE C POUR LES NÉOPLASIES DE LA SURFACE OCULAIRE

L'avènement de la chimiothérapie topique au moyen de collyres au cours des années 2000 a amélioré radicalement le pronostic des néoplasies de la surface oculaire. Il existe deux indications principales :

- dysplasie épidermoïde avec atypies modérées et carcinome épidermoïde in situ : traitement adjuvant en cas de reliquat tumoral micro- ou macroscopique après exérèse incomplète, ou traitement primaire tumeur en place afin de faire diminuer le volume des lésions (après biopsie) ;
- mélanose primitive acquise (ou mélanose de Reese) : traitement adjuvant.

Ces collyres ne sont en aucun cas efficaces sur une composante invasive (mélanome ou carcinome épidermoïde invasif) qui nécessite une exérèse complète suivie d'une irradiation du lit tumoral pour éradiquer les cellules résiduelles.

CARCINOME ÉPIDERMOÏDE IN SITU

Le taux de récidive locale après chirurgie seule, en l'absence de traitement complémentaire, varie selon le recul entre 20 % et 39 % [42] (fig. 30-6). En cas de dysplasie modérée ou sévère (carcinome in situ), les traitements adjuvants efficaces pour diminuer le risque de récidive locale sont la cryothérapie des berges, mais surtout les chimiothérapies topiques (mitomycine C, 5-fluorouracile) [43] et les traitements immunomodulateurs topiques

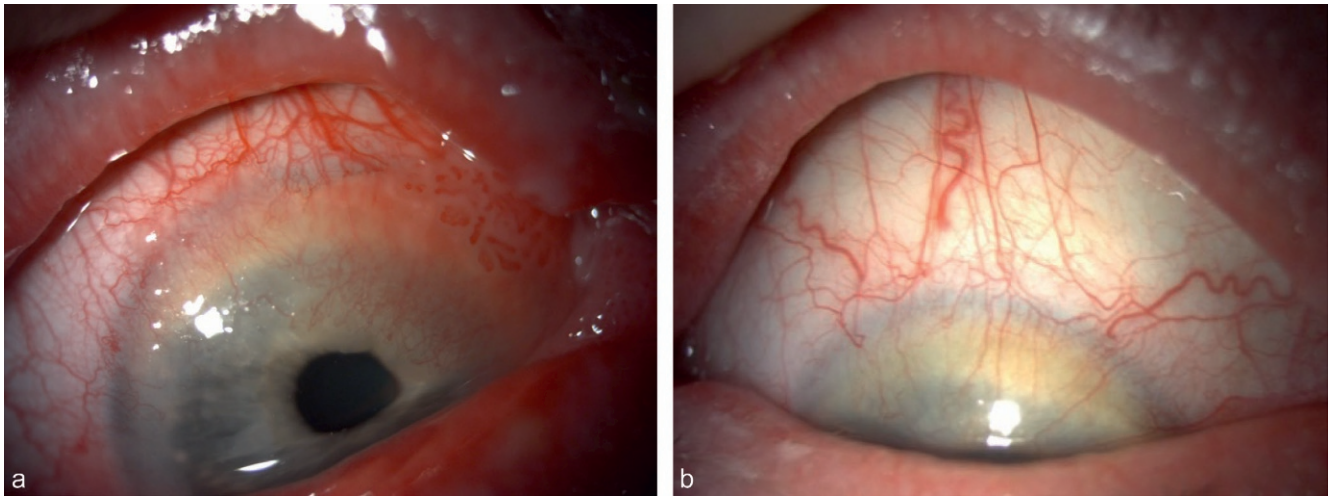


Fig. 30-6 ***Carcinome épidermoïde in situ étendu touchant le limbe supérieur, nasal et inférieur, la cornée supérieure et la conjonctive bulbaire nasale supérieure et inférieure.***
Aspect du limbe supérieur (**a**). Après confirmation diagnostique par biopsies et traitement par trois cycles de 8 jours de collyre mitomycine 0,04 %, 4 fois par jour, on observe cliniquement une disparition complète des lésions (**b**).

(interféron alpha 2b) [44]. L'ensemble de ces traitements sont utilisés sous forme de préparations magistrales ou hospitalières, donc hors autorisation de mise sur le marché (AMM).

Le collyre de mitomycine C est la chimiothérapie topique la plus couramment employée. De nombreuses publications attestent de son efficacité [45]. Les protocoles varient selon les indications et les centres : collyre dosé à 0,02 % en cures de 15 jours (une goutte 4 fois par jour), ou dosé à 0,04 % en cures de 8 jours, mais la toxicité est alors plus importante. Les effets indésirables (photophobie, œil sec, sténose des points lacrymaux, insuffisance limbique, réactions allergiques) sont fréquents. Le collyre de 5-fluorouracile est dosé à 1 %, avec des protocoles, là aussi, très variables en fonction des équipes : une goutte 4 fois par jour en cycles de 4 à 8 jours par mois, ou pour certains auteurs, en cycles d'un mois de traitement suivi de 1 à 3 mois sans traitement, les cycles étant répétés jusqu'à rémission complète [46]. L'interféron alpha 2b peut être utilisé en collyre dosé à un million d'UI/ml et administré 4 fois par jour, en continu pendant plusieurs mois [47]. La durée du traitement nécessaire est de 3 à 18 mois pour traiter un carcinome in situ d'exérèse incomplète. La tolérance est en général excellente. L'interféron alpha 2b peut aussi être administré sous forme d'injections sous-conjonctivales intralésionnelles hebdomadaires ou mensuelles (dosage variable de 3 à 10 MIU/ml).

Comparativement à la cryothérapie, qui n'est réalisée que sur un secteur, les médicaments administrés en collyres présentent l'avantage de traiter l'ensemble de la surface oculaire, y compris les cellules atypiques non détectables cliniquement. En cas de tumeur volumineuse, ou de récidive, ils peuvent être utilisés seuls et permettent alors d'éviter les effets indésirables de chirurgies larges et/ou itératives. La résolution des lésions est plus rapide avec la mitomycine, mais c'est aussi le médicament qui a le plus d'effets indésirables [48]. Après traitement, un suivi à long terme reste nécessaire pour dépister les récidives parfois tardives et les effets indésirables des traitements.

MÉLANOSE PRIMITIVE ACQUISE CONJONCTIVALE (OU MÉLANOSE DE REESE)

Une prolifération mélanocytaire intra-épithéliale avec atypies cellulaires, aussi appelée mélanose primitive acquise ou mélanose de Reese, prédispose à la survenue de mélanomes conjonctivaux invasifs [49, 50] (fig. 30-7). Le traitement de cette mélanose a donc pour but d'éviter l'apparition d'un mélanome.

Il n'y a pas de consensus actuellement concernant la prise en charge la plus adaptée de cette mélanose. Pour certains auteurs, en cas de lésions peu étendues (inférieures à un quadrant horaire), on peut proposer une exérèse chirurgicale associée à une cryo-application. En cas de lésions plus étendues et surtout évolutives, on privilégiera la réalisation de biopsies (éventuellement multiples) associées à une chimiothérapie topique en post-exérèse, une fois la mélanose confirmée en histologie et selon le degré d'atypies observé. En cas de mélanome conjonctival associé, après exérèse chirurgicale complète, on traite d'abord le lit d'exérèse du mélanome par une irradiation complémentaire pour éviter une rechute précoce (par protonthérapie pour les lésions situées sur la conjonctive bulbaire, pour les centres y ayant accès), puis on prescrit dans un deuxième temps le collyre cytostatique pour traiter la mélanose associée et éviter l'apparition ultérieure de nouveaux mélanomes [51].

Ces chimiothérapies topiques présentent l'avantage de traiter l'ensemble de la conjonctive, y compris les zones d'infiltrations mélanocytaires intra-épithéliales achromes non visibles cliniquement. Elles représentent donc une bonne alternative à l'exérèse chirurgicale ou à la cryo-application en cas de mélanose primitive acquise avec atypies avec atteinte diffuse ou multifocale. En revanche, elles sont inefficaces sur un mélanome invasif, même débutant, car celui-ci va se développer vers le chorion dans l'espace sous-épithélial où la pénétration du collyre est insuffisante.

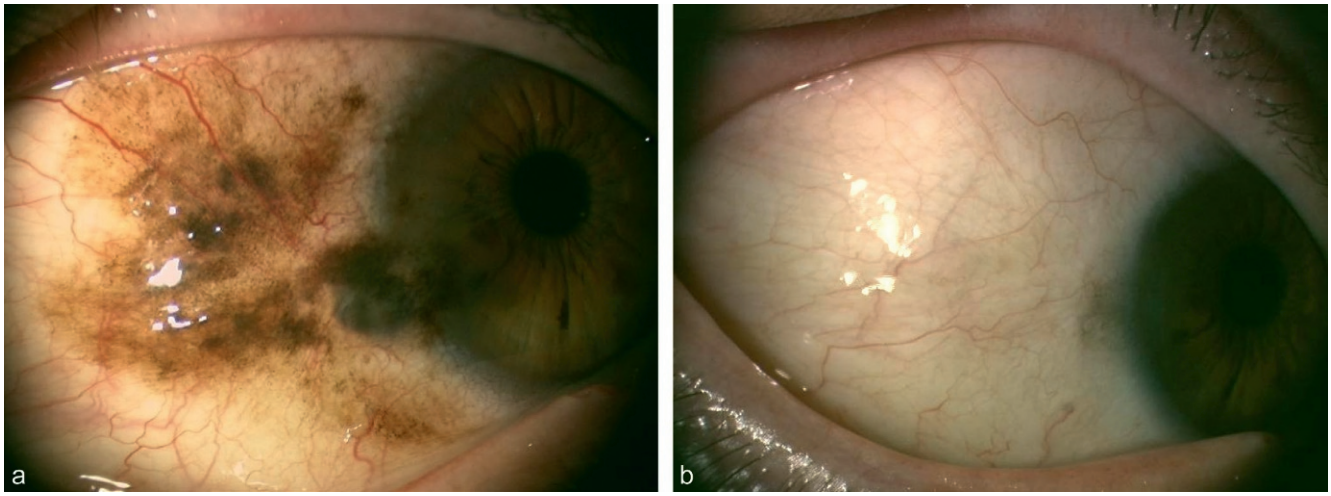


Fig. 30-7 ***Mélanose primitive acquise avec atypies chez une patiente de 66 ans (a).***
Après deux cycles de 15 jours par collyre mitomycine 0,04 %, 4 fois par jour, on observe cliniquement, avec 9 mois de recul, une régression complète des lésions (**b**).

Le médicament le plus utilisé dans ce contexte est la mitomycine C. Les séries publiées avec différents protocoles montrent une diminution ou une disparition complète de la pigmentation conjonctivale [52, 53]. Le protocole recommandé dans notre pratique actuelle est la mitomycine C dosée à 0,04 %, 4 fois par jour, en deux cycles de 15 jours séparés de 15 jours. Des récidives avec réapparition d'une pigmentation conjonctivale évolutive peuvent cependant être constatées quelques années après le traitement. Certaines complications de la mitomycine C collyre sont passagères (irritation, hyperémie conjonctivale, kératite) ; d'autres persistent à long terme voire sont définitives : larmoiement, et surtout une redoutable insuffisance limbique multifactorielle [9]. Celle-ci est favorisée par les doses cumulées de mitomycine C (surtout à la concentration à 0,04 %), mais aussi par la destruction du limbe par l'invasion tumorale, les résections chirurgicales et la cryo-application limbique [54, 55].

Enfin, l'interféron alpha-2b en collyre a aussi fait l'objet récemment de quelques publications rapportant une régression de la pigmentation, mais avec un recul encore faible [56–58]. Ce traitement immunomodulateur, qui ne présente presque aucun effet indésirable local en comparaison de la toxicité de la mitomycine C, serait une alternative très intéressante. Néanmoins, son emploi est actuellement impossible en raison de l'interruption de sa production par le laboratoire fabricant. Des biosimilaires existent, mais ne sont pas accessibles à ce jour sur le marché pharmaceutique européen.

Conclusion

Nous avons passé en revue les principales molécules employées en oncologie oculaire à ce jour. Malgré l'avènement récent des biothérapies, thérapies ciblées et immunothérapies, et l'arrivée de nombreuses nouvelles molécules sur le marché, le développement de nouveaux traitements est difficile pour ces tumeurs rares compte tenu du faible nombre de patients et de la complexité de réaliser des essais thérapeutiques chez l'enfant ou chez les sujets âgés. De plus, dans la plupart des indications évoquées dans ce chapitre, il existe actuellement des traitements de référence relativement efficaces, bien que leur tolérance soit parfois limitée, ce qui complique d'autant la construction d'essais cliniques, d'un point de vue méthodologique et éthique.

Bibliographie

Les références peuvent être consultées en ligne à l'adresse suivante : http://www.em-consulte.com/e-complement/477020.

Bibliographie

[1] Francis JH, Habib LA, Abramson DH, et al. Clinical and morphologic characteristics of MEK inhibitoreassociated retinopathy differences from central serous chorioretinopathy. Ophthalmology 2017;124(12):1788–98.

[2] McCannel TA, Chmielowski B, Finn RS, et al. Bilateral subfoveal neurosensory retinal detachment associated with MEK inhibitor use for metastatic cancer. JAMA Ophthalmol 2014;132(8):1005–9.

[3] Urner-Bloch U, Urner M, Stieger P, et al. Transient MEK inhibitor-associated retinopathy in metastatic melanoma. Ann Oncol 2014;25(7):1437–41.

[4] Peris K, Fargnoli MC, Garbe C, et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma : European consensus-based interdisciplinary guidelines. Eur J Cancer 2019;118:10–34.

[5] Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. N Engl J Med 2012;366(23):2171–9.

[6] Janela-Lapert R, Dubray B, Duval-Modeste A, Castel M. Rémission complète d'un carcinome basocellulaire localement avancé par l'association de vismodégib et radiothérapie. Ann Dermatol Venereol 2020;147(11):780–2.

[7] Kenawy N, Kalirai H, Sacco JJ, et al. Conjunctival melanoma copy number alterations and correlation with mutation status, tumor features, and clinical outcome. Pigment Cell Melanoma Res 2019;32(4):564.

[8] Demirci H, Demirci FY, Ciftci S, et al. Integrative exome and transcriptome analysis of conjunctival melanoma and its potential application for personalized therapy. JAMA Ophthalmol 2019;137(12):1444.

[9] Finger PT, Pavlick AC. Checkpoint inhibition immunotherapy for advanced local and systemic conjunctival melanoma : a clinical case series. J Immunother Cancer 2019;7(1):83.

[10] Brouwer NJ, Verdijk RM, Heegaard S, et al. Conjunctival melanoma : New insights in tumour genetics and immunology, leading to new therapeutic options. Prog Retin Eye Res 2022;86, 100971.

[11] Carvajal RD, Schwartz GK, Tezel T, et al. Metastatic disease from uveal melanoma : treatment options and future prospects. Br J Ophthalmol 2017;101(1):38–44.

[12] Buder K, Gesierich A, Gelbrich G, Goebeler M. Systemic treatment of metastatic uveal melanoma : Review of literature and future perspectives. Cancer Med 2013;2(5):674–86.

[13] Ny L, Jespersen H, Karlsson J, et al. The PEMDAC phase 2 study of pembrolizumab and entinostat in patients with metastatic uveal melanoma. Nat Commun 2021;12(1):5155.

[14] Leyvraz S, Piperno-Neumann S, Suciu S, et al. Hepatic intra-arterial versus intravenous fotemustine in patients with liver metastases from uveal melanoma (EORTC 18021) : A multicentric randomized trial. Ann Oncol 2014;25(3):742–6.

[15] Piulats JM, Espinosa E, de la Cruz Merino L, et al. Nivolumab plus ipilimumab for treatment-naïve metastatic uveal melanoma : an open-label, multicenter, phase II trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402). J Clin Oncol 2021;39(6):586–98.

[16] Carvajal RD, Piperno-Neumann S, Kapiteijn E, et al. Selumetinib in combination with dacarbazine in patients with metastatic uveal melanoma : a phase III, multicenter, randomized trial (SUMIT). J Clin Oncol 2018;36(12):1232–9.

[17] Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al. Overall survival benefit with tebentafusp in metastatic uveal melanoma. New Engl J Med 2021;385(13):1196–206.

[18] Liu JC, Givi B, Wolden S, et al. Secondary skull base malignancies in survivors of retinoblastoma : the memorial sloan kettering cancer center experience. Skull Base 2011;21(2):103–7.

[19] Soussain C, Malaise D, Cassoux N. Primary vitreoretinal lymphoma : a diagnostic and management challenge. Blood 2021;138(17):1519–34.

[20] Munier FL, Soliman S, Moulin AP, et al. Profiling safety of intravitreal injections for retinoblastoma using an anti-reflux procedure and sterilisation of the needle track. Br J Ophthalmol 2012;96(8):1084–7.

[21] Francis JH, Abramson DH, Ji X, et al. Risk of extraocular extension in eyes with retinoblastoma receiving intravitreous chemotherapy. JAMA Ophthalmol 2017;135(12):1426–9.

[22] Smith SJ, Smith BD. Evaluating the risk of extraocular tumour spread following intravitreal injection therapy for retinoblastoma : A systematic review. Br J Ophthalmol 2013;97(10):1231–6.

[23] Francis JH, Brodie SE, Marr B, et al. Efficacy and toxicity of intravitreous chemotherapy for retinoblastoma : four-year experience. Ophthalmology 2017;124(4):488–95.

[24] Francis JH, Abramson DH, Gaillard MC, et al. The classification of vitreous seeds in retinoblastoma and response to intravitreal melphalan. Ophthalmology 2015;122(6):1173–9.

[25] Berry JL, Bechtold M, Shah S, et al. Not all seeds are created equal : seed classification is predictive of outcomes in retinoblastoma. Ophthalmology 2017;124(12):1817–25.

[26] Berry JL, Kim ME, Pefkianaki M, et al. Intravitreal melphalan for retinoblastoma : the impact of toxicity on recurrence and ultimate globe salvage. Ocul Oncol Pathol 2020;6(6):388–94.

[27] Gonzalez Monroy JE, Orbach DB, Vanderveen D. Complications of intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. Semin Ophthalmol 2014;29(5-6):429–33.

[28] Schaiquevich P, Carcaboso AM, Buitrago E, et al. Ocular pharmacology of topotecan and its activity in retinoblastoma. Retina 2014;34(9):1719–27.

[29] Stathopoulos C, Sergenti J, Gaillard MC, et al. Pars plana vitrectomy under melphalan irrigation for recurrent retinal detachment in eyes treated for retinoblastoma : a case report. BMC Ophthalmol 2020;20(1):34.

[30] Nguyen-Them L, Costopoulos M, Tanguy ML, et al. The CSF IL-10 concentration is an effective diagnostic marker in immunocompetent primary CNS lymphoma and a potential prognostic biomarker in treatment-responsive patients. Eur J Cancer 2016;61:69–76.

[31] Pulido JS, Johnston PB, Nowakowski GS, et al. The diagnosis and treatment of primary vitreoretinal lymphoma : a review. Int J Retina Vitreous 2018;4(1):18.

[32] Klimova A, Heissigerova J, Rihova E, et al. Combined treatment of primary vitreoretinal lymphomas significantly prolongs the time to first relapse. Br J Ophthalmol 2018;102(11):1579–85.

[33] Hashida N, Ohguro N, Nishida K. Efficacy and complications of intravitreal rituximab injection for treating primary vitreoretinal lymphoma. Transl Vis Sci Technol 2012;1(3):1.

[34] Larkin KL, Saboo US, Comer GM, et al. Use of intravitreal rituximab for treatment of vitreoretinal lymphoma. Br J Ophthalmol 2014;98(1):99–103.

[35] de Smet MD, Vancs VS, Kohler D, et al. Intravitreal chemotherapy for the treatment of recurrent intraocular lymphoma. Br J Ophthalmol 1999;83(4):448–51.

[36] de Smet MD, Stark-Vancs V, Kohler DR, et al. Intraocular levels of methotrexate after intravenous administration. Am J Ophthalmol 1996;121(4):442–4.

[37] Kim H, Csaky KG, Chan CC, et al. The pharmacokinetics of rituximab following an intravitreal injection. Exp Eye Res 2006;82(5):760–6.

[38] Frenkel S, Hendler K, Siegal T, et al. Intravitreal methotrexate for treating vitreoretinal lymphoma : 10 years of experience. Bri J Ophthalmol 2008;92(3):383–8.

[39] Zhou X, Zhou X, Shi H, et al. Reduced frequency of Intravitreal methotrexate injection lowers the risk of keratopathy in vitreoretinal lymphoma patients. BMC Ophthalmol 2020;20(1):189.

[40] Sen HN, Chan CC, Byrnes G, et al. Intravitreal methotrexate resistance in a patient with primary intraocular lymphoma. Ocul Immunol Inflamm 2008;16(1–2):29–33.

[41] Cassoux N, Giron A, Bodaghi B, et al. IL-10 measurement in aqueous humor for screening patients with suspicion of primary intraocular lymphoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007;48(7):3253–9.

[42] Galor A, Karp CL, Oellers P, et al. Predictors of ocular surface squamous neoplasia recurrence after excisional surgery. Ophthalmology 2012;119(10):1974–81.

[43] Bahrami B, Greenwell T, Muecke JS. Long-term outcomes after adjunctive topical 5-flurouracil or mitomycin C for the treatment of surgically excised, localized ocular surface squamous neoplasia. Clin Exp Ophthalmol 2014;42(4):317–22.

[44] Nanji AA, Sayyad FE, Karp CL. Topical chemotherapy for ocular surface squamous neoplasia. Curr Opin Ophthalmol 2013;24(4):336–42.
[45] Gupta A, Muecke J. Treatment of ocular surface squamous neoplasia with mitomycin C. Br J Ophthalmol 2010;94(5):555–8.
[46] Parrozzani R, Frizziero L, Trainiti S, et al. Topical 1 % 5-fluorouracil as a sole treatment of corneoconjunctival ocular surface squamous neoplasia : long-term study. Br J Ophthalmol 2017;101(8):1094–9.
[47] Siedlecki AN, Tapp S, Tosteson ANA, et al. Surgery versus interferon alpha-2b treatment strategies for ocular surface squamous neoplasia : a literature-based decision analysis. Cornea 2016;35(5):613–8.
[48] Höllhumer R, Williams S, Michelow P. Ocular surface squamous neoplasia : management and outcomes. Eye (Lond) 2021;35(6):1562–73.
[49] Shields JA, Shields CL, Mashayekhi A, et al. Primary acquired melanosis of the conjunctiva : risks for progression to melanoma in 311 eyes. The 2006 Lorenz E. Zimmerman Lecture. Ophthalmology 2008;115(3):511–519.e2.
[50] Shields CL, Chien JL, Surakiatchanukul T, et al. Conjunctival tumors : Review of clinical features, risks, biomarkers, and outcomes - The 2017. J Donald M Gass Lecture Asia Pac J Ophthalmol 2017;6(2):109–20.
[51] Shields CL, Shields JA, Armstrong T. Management of conjunctival and corneal melanoma with surgical excision, amniotic membrane allograft, and topical chemotherapy. Am J Ophthalmol 2001;132(4):576–8.
[52] Pe'er J, Frucht-Pery J. The treatment of primary acquired melanosis (PAM) with atypia by topical Mitomycin C. Am J Ophthalmol 2005;139(2):229–34.
[53] Shields CL, Demirci H, Shields JA, Spanich C. Dramatic regression of conjunctival and corneal acquired melanosis with topical mitomycin C. Br J Ophthalmol 2002;86(2):244–5.
[54] Lichtinger A, Pe'er J, Frucht-Pery J, Solomon A. Limbal stem cell deficiency after topical mitomycin C therapy for primary acquired melanosis with atypia. Ophthalmology 2010;117(3):431–7.
[55] Khong JJ, Muecke J. Complications of mitomycin C therapy in 100 eyes with ocular surface neoplasia. Br J Ophthalmol 2006;90(7):819–22.
[56] Benage MJ, Morrow NC, Janson BJ, Greiner MA. Evaluation of interferon alpha 2b as adjunctive therapy for conjunctival melanoma. Am J Ophthalmol Case Rep 2019;15, 100467.
[57] Cid-Bertomeu P, Huerva V. Use of interferon alpha 2b to manage conjunctival primary acquired melanosis and conjunctival melanoma. Surv Ophthalmol 2022;67(5):1391–404.
[58] Herold TR, Hintschich C. Interferon α for the treatment of melanocytic conjunctival lesions. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2010;248(1):111–5.

Chapitre 31

Toxine botulique en ophtalmologie

X. Morel

Introduction

Chaque année, des millions de patients reçoivent une injection de l'un des poisons les plus puissants connus. Il s'agit de la toxine botulique (TXB), neurotoxine sécrétée par diverses bactéries anaérobies dont le *Clostridium botulinum*, la bactérie responsable du botulisme, dont la DL 50 (dose causant la mort de 50 % d'une population animale) est de 1 à 2 ng/kg, soit 1 million de fois supérieure à celle du cyanure. Bien sûr, les doses injectées (par exemple 50 U pour le traitement d'un blépharospasme) sont nettement inférieures à la dose toxique, autour de 2500 U en injection intramusculaire (IM) pour un patient de 70 kg. Ainsi, il est assez paradoxal d'observer la fréquence relativement faible d'effets indésirables et l'excellente tolérance de la TXB pour l'ensemble de ses indications médicales. En l'occurrence, aucun effet toxique sévère à long terme, ni décès, ni choc allergique n'a été jusqu'à maintenant rapporté.

Comme souvent, c'est la recherche militaire qui a été pionnière et, dans les années 1930, l'unité 731 (unité japonaise de guerre biologique) cultivait le *C. botulinum* pour en étudier les effets sur des prisonniers de la guerre de Mandchourie. Pendant la Deuxième Guerre mondiale, les États-Unis produisirent des milliers de bombes à TXB et à anthrax (nommées respectivement agent X et agent N) qui devaient être larguées sur six grandes villes allemandes, projet qui a avorté avec le débarquement de Normandie [1].

C'est sur la suggestion d'Alfred Maumenee, ophtalmologiste américain qui avait travaillé après la Deuxième Guerre mondiale au Wilmer Eye Institute de l'Université Johns Hopkins, qu'Alan Scott, ophtalmologiste également, évalua l'intérêt de l'injection de TXB pour le traitement du strabisme [2]. C'est lui l'initiateur de cette véritable saga médicale. Il publia en 1980 le succès obtenu sur 19 cas de strabismes [3]. Il fonda la société Oculinum et commercialisa la toxine. En 1989, le produit fut autorisé par la Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement du strabisme et du blépharospasme, sous le nom de Botox® [2]. Du *botulus*, saucisse dont les Latins présumaient déjà l'origine d'empoisonnements alimentaires à l'explosion dans les années 2000 des injections à visée esthétique, en passant par le traitement très efficace de plus d'une centaine de pathologies essentiellement spastiques, quelle formidable épopée que le développement de la TXB à usage thérapeutique !

Botulisme

La TXB est une exotoxine produite par le *C. botulinum*, un organisme anaérobie sporulé à Gram positif.

Ce germe est à l'origine d'une toxi-infection potentiellement mortelle, le botulisme, le plus souvent d'origine alimentaire, généralement inoculé par des produits mal conservés (salaisons, conserves), mais aussi par blessure, ou par ingestion de spores chez l'enfant. En effet, chez ce dernier, l'acidité gastrique et le microbiote sont insuffisants pour détruire les spores qui vont coloniser l'intestin et produire la TXB dans un deuxième temps.

Cette pathologie est maintenant rare ; en France, entre 2013 et 2016, on dénombrait une incidence annuelle entre 11 et 22 cas ; 75 % ont été hospitalisés en réanimation, deux décès sont survenus [4].

Pharmacologie

Sérotypes, structure

Les TXB sont produites par les bactéries anaérobies sporulées *C. botulinum*, mais aussi *C. butyricum*, *C. baratii* et *C. argentinense*.

Il y a sept sérotypes de toxine botulique de A à G. Les types A, B, E, F peuvent causer le botulisme chez l'homme et l'animal, les types C et D chez les animaux domestiques ; le type G a été isolé dans le sol, mais n'aurait jamais été à l'origine de botulisme. Les TXB sont composées de deux chaînes peptidiques, une légère et une lourde, liées par un pont disulfite ; c'est ce qu'on appelle la neurotoxine. La chaîne légère est responsable de l'activité pharmacologique, catalytique, de la toxine ; elle mesure 50 kDa. La chaîne lourde mesure 100 kDa. Elle est composée de deux parties :

- l'extrémité N-terminale (Hn) est reliée à la chaîne légère ; sa configuration change en milieu acide et par translocation se libère de la chaîne légère ;
- l'extrémité C-terminale (Hc) sert à la liaison aux polygangliosides de la membrane cellulaire.

La neurotoxine est entourée et stabilisée par un complexe protéique d'environ 700 kDa. Il joue un rôle protecteur

© 2023, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

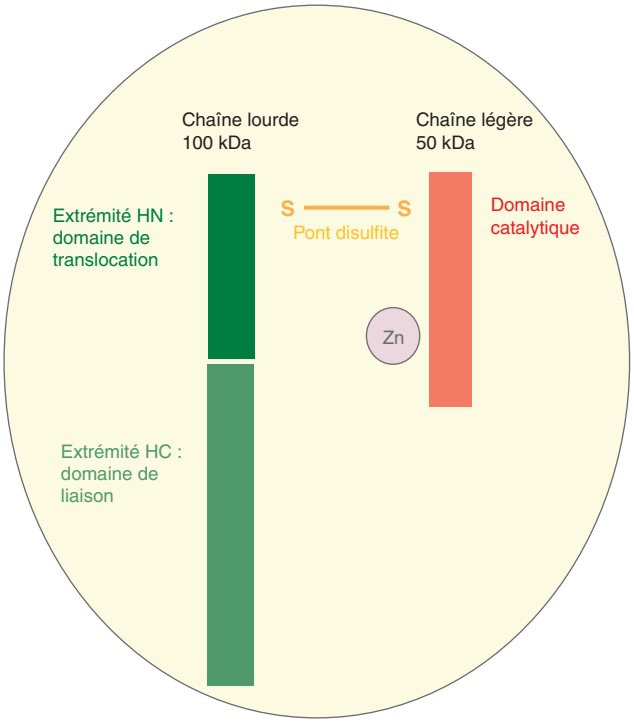


Fig. 31-1 ***Structure de la toxine botulique.***

notamment vis-à-vis de l'acidité gastrique et des protéases du système digestif. Pour devenir active, la neurotoxine doit être scindée en deux au niveau du pont disulfure par une protéase sécrétée par la bactérie [5–7] (fig. 31-1).

MÉCANISME D'ACTION

La TXB agit au niveau de la plaque motrice c'est-à-dire la jonction entre l'extrémité axonale d'un nerf et une fibre musculaire. L'acétylcholine (ACh) y est normalement libérée sous l'effet du potentiel d'action nerveux. Elle se lie alors à un récepteur nicotinique cholinergique de la fibre musculaire, dépolarise la membrane post-synaptique, entraînant la contraction musculaire (fig. 31-2).

Lors de l'intoxication alimentaire, après ingestion, la TXB, protégée de l'acidité gastrique par les protéines non toxiques du complexe, traverse la barrière intestinale pour gagner le système sanguin ou lymphatique et rejoindre les motoneurones cholinergiques où elle se fixe au niveau de la région terminale dépourvue en myéline.

La TXB agit donc sur les terminaisons nerveuses cholinergiques en bloquant la libération dans la jonction neuromusculaire des vésicules d'ACh.

Le mécanisme d'action de la TXB est le suivant [5–7] :

- fixation rapide et irréversible à la membrane synaptique du bouton préneural sur les récepteurs présynaptiques par l'extrémité Hc de la chaîne lourde de la neurotoxine qui se lie aux récepteurs polysialogangliosidiques de la surface membranaire ;
- internalisation de la neurotoxine dans la terminaison nerveuse par endocytose sous la forme de vésicules (endosomes), par liaison à des récepteurs membranaires (synaptotagmine ou SV2 glycosylé) ;
- acidification de ces vésicules sous l'afflux d'ion H^+ par des pompes à protons vésiculaires ;
- baisse du pH qui permet : l'importation de l'ACh cytoplasmique dans des vésicules par l'intermédiaire de transporteurs protéiniques membranaires ; la formation des pores cationiques à travers la membrane de l'endosome ; à l'extrémité Hn de la chaîne lourde de créer un canal facilitant le passage de la chaîne légère dans le cytoplasme. On parle de translocation ;
- libération complète de la chaîne légère du reste de la toxine par les enzymes *heat shock protein* (HPS 90) et *thioredoxin reductase-thioredoxin system* (TrxR-Trx) vont. La toxine est donc libre et active dans le cytoplasme.

La chaîne légère agit en tant que métalloprotéase du fait de la présence en son sein d'un atome de zinc. Elle clive et désactive des protéines du SNARE (*soluble N-ethylmaleimide-sensitive fusion attachment protein receptor*) qui constituent un complexe

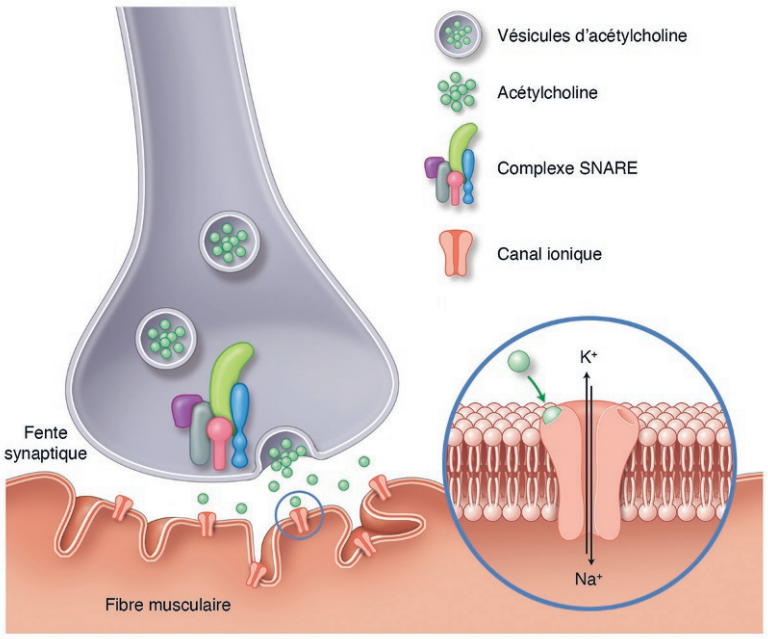


Fig. 31-2 ***Mécanisme d'action de l'acétylcholine.***
Source : Cyrille Martinet.

protéique nécessaire à l'exocytose dans la fente synaptique des vésicules d'ACh. Le SNARE est composé d'au moins cinq protéines ; deux d'entre elles sont situées au niveau de la membrane présynaptique, la protéine SNAP-25 et la syntaxine. Une autre est enchâssée dans la membrane vésiculaire, la protéine VAMP. L'assemblage de ces trois protéines permet le rapprochement de la membrane de la vésicule d'ACH de celle neurone et ainsi leur fusion. Les neurotoxines botuliques A et E hydrolysent la SNAP-25 ; les neurotoxines B, D, F et G bloquent la VAMP ; et la C, la syntaxine et la SNAP-25.

La TXB agit donc sur le blocage de l'exocytose des vésicules d'ACh, mais aussi sur le stockage et le transport de celles-ci dans le cytoplasme. Un groupe d'enzymes appelées transglutaminases, activées par la chaîne légère de la toxine, créent des liaisons covalentes entre une protéine de la membrane des vésicules d'exocytose, la synapsine et les protéines du cytosquelette, bloquant ainsi la circulation des vésicules au sein du bouton préneural (fig. 31-3).

Outre la paralysie transitoire des muscles striés, la TXB agit aussi au niveau des ganglions du système nerveux autonome parasympathique, avec notamment l'inhibition des glandes sudoripares et salivaires [5–7].

RÉVERSIBILITÉ D'ACTION DE LA TOXINE BOTULIQUE

L'inhibition de l'exocytose des vésicules d'ACh est temporaire et la neurotransmission est progressivement restaurée. Les mécanismes de récupération fonctionnelle ne sont pas complètement élucidés et sont multifactoriels :

- apparition de récepteurs à l'ACh extrajonctionnels, avec développement de nouvelles plaques motrices à distance (maximum en 5 à 10 semaines). En pratique, la régénérescence axonale démarre déjà quelques jours après action de la toxine ;
- régénération des protéines du SNARE dans le corps cellulaire et migration dans les terminaisons nerveuses [5].

Toxines botuliques à usage thérapeutique

PRÉSENTATION DES SPÉCIALITÉS

Actuellement, plusieurs spécialités à base de TXB disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, toutes à base de toxine de type A (voir aussi tableau 31-1) :

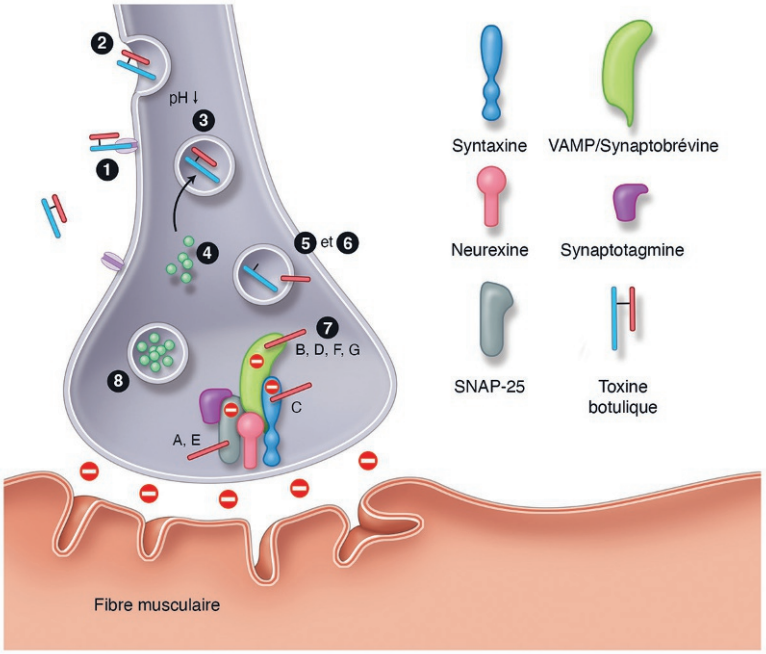


Fig. 31-3 ***Mécanisme d'action de la toxine botulique.***
Source : Cyrille Martinet.

Tableau 31-1 – Spécialités à base de toxine botulique disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France.

Nom	Dosage	Laboratoire	DCI	Indications ophtalmologiques (AMM)
Azzalure®	125 Unités Speywood	Galderma	Abobotulinum toxine A	Esthétique
Bocouture®	50, 100 Unités	Merz	Incobotulinum toxine A	Esthétique
Botox®	50, 100, 200 Unités Allergan	Allergan	Onabotulinum toxine A	Blépharospasme (BL), spasme hémifacial (SHF), trouble de l'oculomotricité
Dysport®	300, 500 Unités Speywood	Ipsen	Abobotulinum toxine A	BL, SHF
Letybo®	50 Unités	Croma-Pharma	Abobotulinum toxine A	Esthétique
Vistabel®	50,100 Unités Allergan	Allergan	Onabotulinum toxine A	Esthétique
Xeomin®	50, 100, 200 Unités	Merz	Incobotulinum toxine A	BL, SHF

- Alluzience®, 200 unités Speywood/ml, solution injectable ;
- Azzalure®, 125 unités Speywood, poudre pour solution injectable ;
- Bocouture®, 50 et 100 unités, poudre pour solution injectable ;
- Botox®, 50, 100, 200 Unités Allergan, poudre pour solution injectable ;
- Dysport®, 300, 500 Unités Speywood, poudre pour solution injectable ;
- Letybo®, 50 unités, poudre pour solution injectable ;
- Vistabel®, 4 Unités Allergan/0,1 ml, poudre pour solution injectable ;
- Xeomin®, 50, 100, 200 unités, poudre pour solution injectable.

À noter que Neurobloc®, seule toxine de type B, n'est plus commercialisée en France.

Il s'agit donc de médicaments myorelaxants, bloquant la libération d'ACh au niveau de la jonction neuromusculaire avec paralysie musculaire locale. La régénération axonale induit néanmoins une diminution, puis une abolition de l'efficacité du produit nécessitant la répétition des injections.

PRESCRIPTION ET AUTORISATIONS EN FRANCE

Les TXB appartiennent à la liste 1 des substances vénéneuses et font partie des médicaments à prescription restreinte, tant par les prescripteurs autorisés que par les utilisateurs habilités à les manipuler. Botox®, Dysport® et Xeomin®, d'usage thérapeutique, sont réservés à l'usage hospitalier ; leur délivrance se fait par l'intermédiaire d'une pharmacie à usage intérieur, au sein d'un établissement public ou privé. Vistabel®, Azzalure®, Bocouture® et Letybo® ont seulement des indications en médecine esthétique ; ils peuvent être utilisés en dehors d'une structure hospitalière. Seuls les médecins spécialistes en dermatologie, ophtalmologie, chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, chirurgie de la face et du cou, et chirurgie maxillofaciale sont habilités à les administrer.

Toute délivrance de TXB directement au patient ou à un médecin non habilité est interdite.

COMPOSITION

La TXB est présentée dans la plupart des cas sous la forme du complexe protéique la protégeant au moment de sa sécrétion par C. *botulinum* (tableau 31-2). Celui-ci associe donc la neurotoxine aux protéines hémagglutinantes ce qui garantit une résistance au pH acide et une meilleure stabilité dans l'organisme. Néanmoins, ces protéines hémagglutinantes peuvent être à l'origine de réactions immunitaires, et le laboratoire Merz (Xeomin®, Bocouture®) propose désormais un produit purifié sans protéines complexantes.

L'albumine humaine est le principal excipient des TXB thérapeutiques ; elle agit en tant qu'agent vecteur stabilisant et cryoprotecteur lors des phases de lyophilisation. Elle est normalement très bien tolérée.

PRÉPARATION, DOSAGE

L'effet biologique de la TXB s'exprime en termes d'unités (U). Ces unités ne correspondent pas à un poids ou à un volume de protéine. Une unité correspond en fait à la quantité de toxine létale pour 50 % d'un groupe de souris femelle *«Swiss Webster»* après injection intrapéritonéale ; c'est ce qu'on appelle la *«mouse unit»* (mU). Pour le Botox®, une unité mU correspond à 0,05 ng de du complexe protéinique neurotoxique.

On différencie les unités Allergan spécifiques au Botox® et au Vistabel® des unités Speywood (du nom du premier laboratoire à commercialiser le Dysport®) spécifiques au Dysport® et à l'Azzalure®. Les unités Xeomin® sont équivalentes aux unités Allergan. Cette différence est due aux disparités entre les tests d'évaluation de l'activité biologique dans chaque laboratoire ; on parle de « bio-inéquivalence » entre les unités de TXB. On comprendra ainsi aisément la nécessité impérieuse de respecter la posologie de chaque produit et de faire preuve d'une extrême prudence lorsqu'on souhaite passer d'une spécialité à une autre. En pratique, les schémas d'injection doivent mentionner le nombre d'unités injectées.

La TXB A se présente sous forme de poudre à diluer dans du NaCl 0,9 % pour préparation injectable. À noter que les ampoules de chlorure de sodium isotonique pour lavage oculaire ou nasal ne sont pas utilisables. De la quantité totale de solution de NaCl 0,9% injectée dans le flacon de toxine dépend le nombre d'unités de toxine injectées pour 0,1 ml.

- Soit Q la quantité en ml de solution de NaCl 0,9% injectée dans l'ampoule de TBX.
- Soit D le dosage de la toxine thérapeutique (par exemple 100 pour Botox® 100 ou 300 pour Dysport® 300).
- Soit *x* le nombre d'unités de toxine injectée en intramusculaire pour 0,1 ml.

Alors $x = D/(Q \times 10)$.

Exemples :

- Botox® 100 dilué dans 2 ml : $x = 100/(2 \times 10) = 5$ unités Allergan pour 0,1 ml ;
- Dysport® 300 dilué dans 2 ml : $x = 300/(2 \times 10) = 15$ unités Speywood pour 0,1 ml.

Inversement, si on cherche à savoir quelle dilution Q pour obtenir *x* unités de toxine pour 0,1 ml injectés en intramusculaire, alors $Q = D/(x \times 10)$.

Exemples :

- Xeomin® 50, obtenir 5 U pour 0,1 ml injecté : dilution $Q = 50/(5 \times 10) = 1$ ml ;
- Dysport® 300, obtenir 20 U pour 0,1 ml injecté : dilution $Q = 300/(20 \times 10) = 1,5$ ml.

En pratique, en ophtalmologie, pour le blépharospasme ou le spasme hémifacial, les doses injectées sont de 5 U par site d'injection ; pour les problèmes de strabisme, entre 2,5 et 5 U par site.

Tableau 31-2 – Caractéristiques des spécialités de toxine botulique d'usage thérapeutique.

Nom	Poids moléculaire	Excipient	Présentation	Stabilisation	Conservation
Botox®	900 kDa	Albumine humaine 500 µg, chlorure de sodium	Poudre	Séchage sous vide	Entre 2 et 8 °C
Dysport®	500 kDa	Albumine humaine 125 µg, lactose monohydraté	Poudre	Lyophilisation	Entre 2 et 8 °C
Xeomin®	150 kDa	Albumine humaine 1 µg, saccharose	Poudre	Lyophilisation	Inférieur à 25 °C

Les correspondances sont résumées dans les tableaux 31-3 à 31-5.

Les TXB thérapeutiques sont conservées à une température comprise entre 2 et 8 °C. Font exception Xeomin® et Bocouture® qui peuvent être conservées à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C). Après reconstitution, toutes les solutions restent stables 24 heures au réfrigérateur, mais doivent idéalement être immédiatement utilisées.

L'injection se fait au moyen de seringues à insuline ou à tuberculine de 1 ml avec des graduations de 0,1 ml et des aiguilles de 30 G.

■ DIFFUSION

La diffusion du produit est proportionnelle à sa dilution.

- 10 U de Botox® dans 0,1 ml diffusent sur une zone de 1 cm de diamètre.
- 10 U de Botox® dans 0,2 ml diffusent sur une zone de 2,5 cm de diamètre [8, 9].

■ DURÉE D'ACTION

L'efficacité clinique démarre entre 1 et 3 jours après l'injection, avec un bénéfice complet obtenu entre le 7e et le 10e jour. Il n'est néanmoins pas rare que celui-ci soit retardé de 1 à 3 semaines. Le traitement est en général efficace pendant 3 à 4 mois avec une variabilité de quelques semaines à plus de 6 mois [5].

■ EFFETS INDÉSIRABLES

EFFETS INDÉSIRABLES LOCORÉGIONAUX

En ophtalmologie, la diffusion de la toxine aux muscles voisins peut se traduire, en fonction du site d'injection, par un ptosis ou une diplopie en cas de diffusion à un muscle oculomoteur (droit supérieur, oblique inférieur). On retrouve :

Tableau 31-3 – Pour le Botox® et le Xeomin®, nombre d'unités injectées pour 0,1 ml.

	1 ml	2 ml	4 ml
Botox® 50 Xeomin® 50	5 U	2,5 U	1,25 U
Botox® 100 Xeomin® 100	10 U	5 U	2,5 U
Botox® 200 Xeomin® 200	20 U	10 U	5 U

Tableau 31-4 – Pour le Dysport® 300, nombre d'unités injectées pour 0,1 ml.

	0,6 ml	1,5 ml	3 ml
Dysport® 300	50 Us	20 Us	10 Us

Tableau 31-5 – Pour le Dysport® 500, nombre d'unités injectées pour 0,1 ml.

	1 ml	2,5 ml	5 ml
Dysport® 500	50 Us	20 Us	10 Us

- des kératites d'exposition par malocclusion, un œil rond, voire un ectropion ;
- des effets liés à l'injection en elle-même : douleurs, ecchymoses, petits saignements, œdème, gonflement, érythèmes.

TOXICITÉ GÉNÉRALE

Aucun cas de décès ou choc par réaction allergique n'a été rapporté dans le cadre d'une utilisation conforme à l'AMM [8].

La dose létale pour une adulte de 70 kg est comprise entre 2500 et 3000 U pour le Botox® (entre 6500 U et 9000 U pour le Dysport®), très loin des 300 U (1000 pour le Dysport®) maximales autorisées par séance.

Aucun effet toxique à long terme n'a été rapporté.

RÉSISTANCE À LA TOXINE, PRODUCTION D'ANTICORPS ANTITOXINE

La TXB, du fait de sa grande taille et de son origine bactérienne, est hautement immunogène. Sont à risque de production d'anticorps antitoxine et donc de résistance au traitement :

- les doses injectées élevées > 250 U (unités Allergan) par session ;
- des doses cumulées importantes ;
- des injections rapprochées à moins de 3 mois d'intervalle (la fréquence élevée des injections serait plus à risque que les deux facteurs de risque précédents).

L'incobotulinumtoxin A (Xeomin®) serait moins immunogène du fait de l'absence du complexe protéique adjuvant et d'une concentration d'albumine plus faible [10].

A contrario, des doses inférieures à 100 U par session espacées de plus de 3 mois exposent à un moindre risque de développement d'anticorps bloquants.

Les anticorps sont produits contre plusieurs fragments du complexe protéique de la TXB, mais peu sont neutralisants. Ils interagissent avec la chaîne lourde de la toxine, empêchant la liaison de celle-ci à la membrane neuronale. Il y a possibilité de les doser par test ELISA.

À ce jour, il n'y a pas eu d'observation de réaction croisée connue entre les différents sérotypes ; ainsi, un patient résistant à la toxine de type A peut répondre dans une certaine mesure à la toxine de type B et vice versa.

Chez les patients développant des anticorps bloquants dans de faibles proportions mais avec une réponse partielle au traitement, une restauration de l'efficacité peut être atteinte en augmentant les doses injectées [11].

En cas de résistance complète, l'arrêt des injections au long cours peut faire diminuer la quantité d'anticorps circulants au bout de 2 à 8 ans. Le traitement peut alors bénéfiquement être réinitié [12].

Au total, la production d'anticorps antitoxine surviendrait dans 3 à 10 % des cas, et ceux-ci ne seraient présents que chez 44,5 % des patients résistants. Il n'y a pas de corrélation entre la concentration globale d'anticorps et l'absence de réponse clinique, car seuls les anticorps dirigés contre la fraction de la toxine ayant un effet clinique ont un retentissement sur l'efficacité du médicament [9].

■ INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ET CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications sont les suivantes :

- maladies neuromusculaires : sclérose latérale amyotrophique ;

• maladies de la jonction neuromusculaire : myasthénie, syndrome de Lambert-Eaton ;
• infection ou inflammation du site d'injection concerné ;
• grossesse, allaitement (injection déconseillée à contre-indiquée).

Les associations médicamenteuses déconseillées sont :
• les curares ;
• les aminosides : à fortes doses, ils peuvent diminuer la libération d'ACh au niveau des plaques motrices et potentialiser ainsi l'effet de la toxine.

On déconseille aussi l'usage concomitant de tout médicament ayant des effets anticholinergiques (par exemple amitriptyline, hydroxyzine, oxybutynine, etc.).

Globalement, tout médicament agissant potentiellement sur la jonction neuromusculaire doit être pris en considération lors de l'utilisation de la TXB.

Principales indications en ophtalmologie

BLÉPHAROSPASME ET AUTRES DYSTONIES DE LA FACE ET DES PAUPIÈRES

LES DIFFÉRENTES FORMES CLINIQUES

On retrouve :
• le blépharospasme essentiel : dystonie focale des paupières et des muscles du front ;
• la dystonie oromandibulaire : elle affecte les muscles de la partie inférieure du visage ;
• le syndrome de Meige : blépharospasme essentiel et dystonie oromandibulaire ;
• le spasme hémifacial : spasmes unilatéraux des muscles innervés par la septième paire crânienne. Dans 85 à 90 % des cas, il s'agit d'un conflit artérionerveux au niveau de l'émergence du nerf facial, sans indication chirurgicale [5] ;
• la dystonie cervicale ;
• l'apraxie d'ouverture des yeux.

POINTS D'INJECTION

Les points d'injection sont indiqués à la figure 31-4.

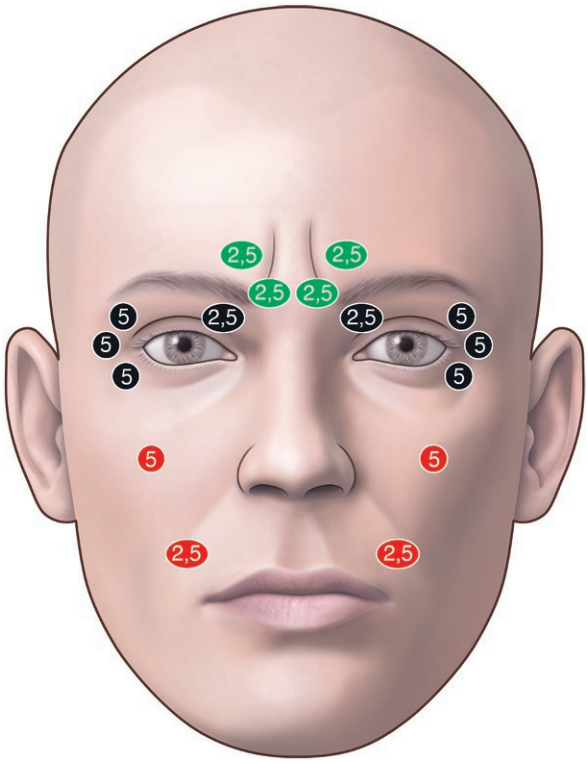


Fig. 31-4 ***Points d'injection pour le blépharospasme et le spasme facial.***
Source : Cyrille Martinet.

MODALITÉS D'INJECTION

Les doses injectées sont d'environ 25 U par œil pour le Botox® et le Xeomin®, 60 U pour le Dysport®.

L'injection est effectuée de façon centrifuge par rapport à la fente palpébrale ; elle doit être superficielle par rapport au plan de l'orbiculaire. Un retour veineux est effectué avant l'injection.

Idéalement, le patient doit garder l'orthostatisme pendant 8 heures pour éviter une éventuelle diffusion vers les structures profondes.

CAS PARTICULIER DE L'APRAXIE D'OUVERTURE DES YEUX

L'apraxie est définie comme l'impossibilité d'effectuer des mouvements appris complexes en l'absence de paralysie, d'atteinte sensitive ou de perturbation de la coordination. Il s'agit ici de l'impossibilité non paralytique d'élever la paupière supérieure sans pathologie du muscle releveur, ni contraction du muscle orbiculaire.

L'entité est mal connue. Elle serait due à un défaut du contrôle moteur central. Elle peut être isolée ou associée à d'autres pathologies comme la maladie de Parkinson ou la paralysie supranucléaire progressive.

Un sous-type peut être associé à des contractions du muscle orbiculaire prétarsal qui persistent après le clignement ; il ne s'agit pas stricto sensu d'apraxie, mais plutôt d'une dystonie, une « apraxie blépharospastique ». Cette entité peut bénéficier avec succès d'injections de toxine dans l'orbiculaire prétarsal, près du bord libre de la paupière supérieure [13].

STRABISMES ET PARALYSIES OCULOMOTRICES

INDICATIONS

• Strabisme convergent de l'enfant : la toxine a un intérêt si elle est injectée avant l'âge de 2 ans. L'injection dans les deux droits médiaux permet de diminuer la déviation et de temporiser en attendant une éventuelle chirurgie.
• Strabismes de l'adulte : chez l'adulte, la chirurgie est privilégiée, mais la toxine peut être utilisée en cas de contre-indication à l'anesthésie générale.
• Traitement de strabismes résiduels après chirurgie initiale [14–18].
• Paralysie du nerf abducens (VI) : l'injection de toxine dans le droit médial pourrait permettre de passer un cap en attendant la régression spontanée, ou la chirurgie dans le cas contraire. Néanmoins, dans une série prospective de Lee et al. de 54 patients, randomisés en deux groupes, toxine et pas de traitement, la récupération à terme était identique entre les deux groupes [19].

INJECTION

Les doses varient de 2,5 à 5 U Allergan. À noter que seul le Botox® dispose, en France, de l'AMM pour le traitement du strabisme.

L'injection peut être effectuée sous anesthésie topique chez l'adulte, sous anesthésie générale chez l'enfant. Elle est réalisée au travers d'une boutonnière conjonctivale à 5,5 mm en arrière du limbe à l'aide d'une aiguille de 30 G dans le corps musculaire à environ 5 mm de son insertion.

■ ENTROPION

En cas de contre-indication à la chirurgie, l'injection de TXB (5 à 10 unités en deux ou trois sites) dans le muscle orbiculaire prétarsal ou préseptal de la paupière inférieure peut être efficace sur une durée de 3 à 4 mois [20].

■ HYPERSÉCRÉTION LACRYMALE (HORS AMM)

Le syndrome des larmes de crocodile après régénération aberrante post-paralysie de la septième paire crânienne peut être amélioré par l'injection transconjonctivale de 2,5 à 5 U Allergan dans le lobe palpébral de la glande lacrymale [21].

Par extension, toute cause d'hyperlarmoiement (y compris les obstructions des voies lacrymales d'excrétion de traitement chirurgical complexe ou impossible) est susceptible de trouver une issue bénéfique avec le même protocole. La réduction de la symptomatologie serait ainsi atteinte dans à peu près 75 % des cas [22, 23].

Le risque de diplopie et/ou de ptosis post-injection n'est pas négligeable et est évalué suivant les séries entre 10 et 25 % des cas. Il est plus important dans les cas où le lobe palpébral est très postérieur et difficile d'accès [23].

■ SÉCHERESSE OCULAIRE CHRONIQUE (HORS AMM)

L'injection de TXB dans la partie interne des paupières inférieures et supérieures diminuerait l'action de la pompe lacrymale, entraînant une stagnation des larmes dans le fornix. Sahlin et al. décrivent une amélioration des symptômes de sécheresse oculaire dans 70 % des cas [24].

■ RÉTRACTION PALPÉBRALE (HORS AMM)

La rétraction palpébrale supérieure d'origine dysthyroïdienne est une bonne indication d'injection de TXB. Celle-ci permet de temporiser en attendant un geste chirurgical une fois l'orbitopathie stabilisée [25, 26].

L'injection de 5 à 10 U Allergan dans le muscle releveur de la paupière supérieure par voie transcutanée ou transconjonctivale permettrait d'abaisser la paupière supérieure de 2 à 3 mm pour une durée de 8 à 14 semaines.

Il y a néanmoins un risque de surcorrection avec ptosis dans 5 à 10 % des cas et 10 % de risque de diplopie [25, 26].

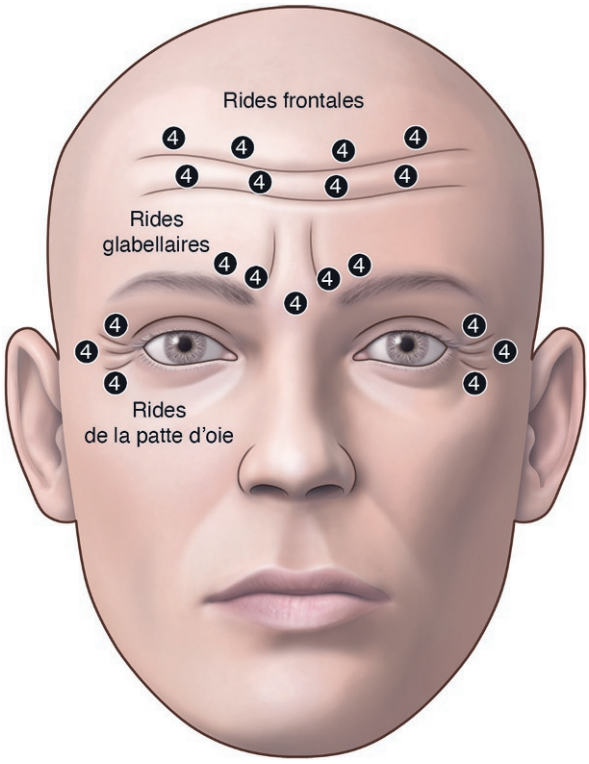


Fig. 31-5 ***Schéma d'injection en esthétique.***
Points d'injection en unités Allergan ou Xeomin (Vistabel® et Boccouture®). La toxine botulique peut être injectée entre autres dans la glabelle, les rides du front et la patte d'oie.
Source : Cyrille Martinet.

■ INDUCTION D'UN PTOSIS (HORS AMM)

L'induction d'une paralysie du muscle releveur avec ptosis peut être bénéfique pour traiter les problèmes d'exposition cornéenne dans la lagophtalmie de la paralysie faciale, les ulcères neurotrophiques, etc. Elle peut ainsi permettre d'éviter une tarsorraphie. Naik et al., sur une série de 10 patients, observaient une réduction de 50 % de la hauteur de la fente palpébrale pour 90 % d'entre eux [27].

■ ESTHÉTIQUE

La toxine botulique peut être injectée entre autres dans la glabelle, les rides du front et la patte d'oie (fig. 31-5).

BIBLIOGRAPHIE

Les références peuvent être consultées en ligne à l'adresse suivante : http://www.em-consulte.com/e-complement/477020.

Bibliographie

[1] Francis JH, Habib LA, Abramson DH, et al. Clinical and morphologic characteristics of MEK inhibitoreassociated retinopathy differences from central serous chorioretinopathy. Ophthalmology 2017;124(12):1788–98.

[2] McCannel TA, Chmielowski B, Finn RS, et al. Bilateral subfoveal neurosensory retinal detachment associated with MEK inhibitor use for metastatic cancer. JAMA Ophthalmol 2014;132(8):1005–9.

[3] Urner-Bloch U, Urner M, Stieger P, et al. Transient MEK inhibitor-associated retinopathy in metastatic melanoma. Ann Oncol 2014;25(7):1437–41.

[4] Peris K, Fargnoli MC, Garbe C, et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma : European consensus-based interdisciplinary guidelines. Eur J Cancer 2019;118:10–34.

[5] Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. N Engl J Med 2012;366(23):2171–9.

[6] Janela-Lapert R, Dubray B, Duval-Modeste A, Castel M. Rémission complète d'un carcinome basocellulaire localement avancé par l'association de vismodégib et radiothérapie. Ann Dermatol Venereol 2020;147(11):780–2.

[7] Kenawy N, Kalirai H, Sacco JJ, et al. Conjunctival melanoma copy number alterations and correlation with mutation status, tumor features, and clinical outcome. Pigment Cell Melanoma Res 2019;32(4):564.

[8] Demirci H, Demirci FY, Ciftci S, et al. Integrative exome and transcriptome analysis of conjunctival melanoma and its potential application for personalized therapy. JAMA Ophthalmol 2019;137(12):1444.

[9] Finger PT, Pavlick AC. Checkpoint inhibition immunotherapy for advanced local and systemic conjunctival melanoma : a clinical case series. J Immunother Cancer 2019;7(1):83.

[10] Brouwer NJ, Verdijk RM, Heegaard S, et al. Conjunctival melanoma : New insights in tumour genetics and immunology, leading to new therapeutic options. Prog Retin Eye Res 2022;86, 100971.

[11] Carvajal RD, Schwartz GK, Tezel T, et al. Metastatic disease from uveal melanoma : treatment options and future prospects. Br J Ophthalmol 2017;101(1):38–44.

[12] Buder K, Gesierich A, Gelbrich G, Goebeler M. Systemic treatment of metastatic uveal melanoma : Review of literature and future perspectives. Cancer Med 2013;2(5):674–86.

[13] Ny L, Jespersen H, Karlsson J, et al. The PEMDAC phase 2 study of pembrolizumab and entinostat in patients with metastatic uveal melanoma. Nat Commun 2021;12(1):5155.

[14] Leyvraz S, Piperno-Neumann S, Suciu S, et al. Hepatic intra-arterial versus intravenous fotemustine in patients with liver metastases from uveal melanoma (EORTC 18021) : A multicentric randomized trial. Ann Oncol 2014;25(3):742–6.

[15] Piulats JM, Espinosa E, de la Cruz Merino L, et al. Nivolumab plus ipilimumab for treatment-naïve metastatic uveal melanoma : an open-label, multicenter, phase II trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402). J Clin Oncol 2021;39(6):586–98.

[16] Carvajal RD, Piperno-Neumann S, Kapiteijn E, et al. Selumetinib in combination with dacarbazine in patients with metastatic uveal melanoma : a phase III, multicenter, randomized trial (SUMIT). J Clin Oncol 2018;36(12):1232–9.

[17] Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al. Overall survival benefit with tebentafusp in metastatic uveal melanoma. New Engl J Med 2021;385(13):1196–206.

[18] Liu JC, Givi B, Wolden S, et al. Secondary skull base malignancies in survivors of retinoblastoma : the memorial sloan kettering cancer center experience. Skull Base 2011;21(2):103–7.

[19] Soussain C, Malaise D, Cassoux N. Primary vitreoretinal lymphoma : a diagnostic and management challenge. Blood 2021;138(17):1519–34.

[20] Munier FL, Soliman S, Moulin AP, et al. Profiling safety of intravitreal injections for retinoblastoma using an anti-reflux procedure and sterilisation of the needle track. Br J Ophthalmol 2012;96(8):1084–7.

[21] Francis JH, Abramson DH, Ji X, et al. Risk of extraocular extension in eyes with retinoblastoma receiving intravitreous chemotherapy. JAMA Ophthalmol 2017;135(12):1426–9.

[22] Smith SJ, Smith BD. Evaluating the risk of extraocular tumour spread following intravitreal injection therapy for retinoblastoma : A systematic review. Br J Ophthalmol 2013;97(10):1231–6.

[23] Francis JH, Brodie SE, Marr B, et al. Efficacy and toxicity of intravitreous chemotherapy for retinoblastoma : four-year experience. Ophthalmology 2017;124(4):488–95.

[24] Francis JH, Abramson DH, Gaillard MC, et al. The classification of vitreous seeds in retinoblastoma and response to intravitreal melphalan. Ophthalmology 2015;122(6):1173–9.

[25] Berry JL, Bechtold M, Shah S, et al. Not all seeds are created equal : seed classification is predictive of outcomes in retinoblastoma. Ophthalmology 2017;124(12):1817–25.

[26] Berry JL, Kim ME, Pefkianaki M, et al. Intravitreal melphalan for retinoblastoma : the impact of toxicity on recurrence and ultimate globe salvage. Ocul Oncol Pathol 2020;6(6):388–94.

[27] Gonzalez Monroy JE, Orbach DB, Vanderveen D. Complications of intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. Semin Ophthalmol 2014;29(5-6):429–33.

This page intentionally left blank

CHAPITRE 32

Autres préparations ophtalmiques

32.1. COLLYRE D'EDTA

F. CHAST, S. CHARLES-WEBER, M.-L. BRANDELY-PIAT

Introduction

Le collyre d'EDTA (acide éthylène-diamine-tétra-acétique) sodique utilise les propriétés chélatrices de l'éthylène-diamine-tétracétate. Cette molécule a la capacité de fixer des ions métalliques pour former un complexe soluble. Ce sont les ions calcium (Ca^{++}) qui sont préférentiellement fixés par l'EDTA. C'est par exemple le cas lors de l'injection intraveineuse de l'EDTA, mais aussi lors d'une application locale qui diminue alors la quantité de calcium disponible dans le tissu sur lequel (ou à la surface duquel) l'EDTA est appliqué.

L'EDTA (fig. 32-1) comporte six sites de complexation, dont quatre correspondent aux fonctions carboxylates (COO^-) et deux, aux fonctions amines (N^+).

C'est ce fort pouvoir complexant (ou chélatant) qui justifie son emploi pour traiter les intoxications aux métaux lourds, avec une concentration adaptée pour minimiser les effets toxiques systémiques du produit.

On l'emploie également en ophtalmologie pour réduire la concentration en calcium «libre» (Ca^{++}) (fig. 32-2) dans les milieux biologiques.

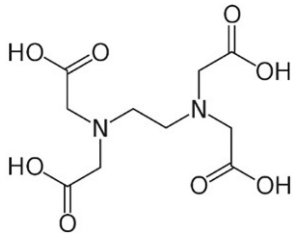


Fig. 32-1 ***Structure de l'EDTA.***

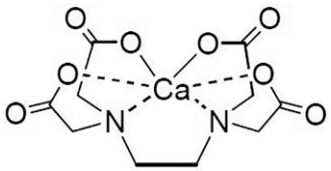


Fig. 32-2 ***Structure de l'EDTAte de calcium.***

En ophtalmologie, une solution à visée topique peut être appliquée pour obtenir l'extraction des dépôts calcaires qui se forment sous l'épithélium cornéen lors des kératopathies en bandelettes. Les causes les plus courantes de ces lésions sont un œdème chronique de la cornée (28 %), une forme idiopathique (26 %) et un contexte de tuberculose (16 %).

Cliniquement, on observe un dépôt fin, gris, parfois granulaire dans la zone pupillaire, qui tend à s'étendre (en quelques mois ou même quelques semaines) vers les zones périphériques de manière horizontale, pour former des «bandelettes» dans les couches sous-épithéliales. Les lésions sont accompagnées d'une baisse de l'acuité visuelle, d'une irritation, d'une photophobie et d'un larmoiement. Ces dépôts sont majoritairement constitués de carbonate de calcium ($CaCO_3$), insoluble dans le milieu biologique. L'objectif de l'utilisation de la solution d'EDTA consiste à complexer l'ion calcium, ce qui le rend «soluble».

Préparations hospitalières

Aucune préparation commerciale n'est disponible. On n'utilise plus la spécialité Chelatran®, devenue indisponible. En revanche,

© 2023, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

des préparations de 0,1 % à 2,2 % d'EDTA disodique sont disponibles dans certaines pharmacies hospitalières [1] :

- CHU d'Angers : 1 mg/ml (0,1 %) ;
- CHU de Clermont-Ferrand : 22 mg/ml (2,2 %) ;
- Paris (Quinze-Vingts) : 21,74 mg/ml (2,2 %) ;
- Paris (Cochin-Hôtel-Dieu) : 22 mg/ml (2,2 %) ;
- CHU de Strasbourg : 7,5 mg/ml (0,75 %), 12,7 mg/ml (1,27 %), 21,7 mg/ml (2,2 %) ;
- CHU de Toulouse : 22 mg/ml (2 %).

Indications

En pratique, le traitement consiste à éliminer les opacités calciques et à restaurer une surface oculaire lisse en administrant, en première intention, le collyre d'EDTA au long cours, afin d'obtenir une chélation des dépôts de calcaire, ce qui conduit à la réduction progressive de leur densité, puis leur disparition.

Le résultat clinique est souvent insuffisant, ce qui conduit à un geste chirurgical d'abrasion (kératectomie superficielle) de l'épithélium cornéen au bloc opératoire, accompagné d'un lavage abondant de la surface sous-épithéliale avec la solution d'EDTA, puis l'application récurrente d'EDTA topique dans les semaines et les mois qui suivent l'intervention. La technique, décrite en 2004 à Philadelphie, consiste, après anesthésie locale, à soulever l'épithélium recouvrant la bande de kératopathie et à placer sur la couche stromale une éponge de cellulose ou un applicateur de coton stérile imbibé de la solution diluée d'EDTA disodique à 3,75 % à l'interface du dépôt de calcaire, jusqu'à sa dissolution. Le contact entre l'EDTA et le dépôt de calcaire doit être maintenu pendant 5 à 45 minutes, en fonction de la densité (épaisseur, dimension) des dépôts. En fin d'intervention, une goutte de cycloplégique (cyclopentolate 1 %) est instillée et une pommade antibiotique est appliquée sur l'œil [2].

La part respective des bénéfices thérapeutiques du traitement médical et du geste chirurgical est difficile à établir, puisque des résultats édifiants sont obtenus par la seule photokératectomie thérapeutique [3]. Toutefois, on s'accorde aujourd'hui sur l'intérêt de la double approche : l'application d'EDTA et le lissage de la surface cornéenne par kératectomie superficielle ou photokératectomie thérapeutique (laser Excimer) [4] permettent de restaurer la transparence cornéenne en 2 semaines.

On observe dans une grande majorité des cas une amélioration de la fonction visuelle, mais des récidives peuvent intervenir dans 5 à 30 % des cas ; le besoin de retraitement étant faible (4,5 % dans l'ensemble) [5].

Effets indésirables

Des effets indésirables du traitement topique par EDTA sont fréquemment observés. Après application, on peut observer une irritation et parfois un œdème cornéen qui régressent rapidement à l'issue du traitement.

Des études sur l'effet tératogène potentiel de l'EDTA appliqué localement (0,1 % et 3 %) ont été entreprises en raison de ses effets tératogènes prouvés lorsqu'il est administré par voie systémique et en raison de sa large utilisation en tant que médicament ophtalmique. Bien qu'aucun effet tératogène n'ait été trouvé pour une solution d'EDTA à 0,1 % ou à 3 % l'EDTA à 3 %, appliqué localement sur l'œil 6 fois par jour a un effet embryopathique expérimental significatif, avec seulement 30 % de la progéniture restant normale [6].

32.2. Formes ophtalmiques d'anticoagulants

F. Chast, S. Charles-Weber, M.-L. Brandely-Piat

Introduction

Les anticoagulants sont utilisés dans le traitement de la conjonctivite ligneuse, forme rare de conjonctivite membraneuse aiguë, subaiguë ou chronique, récurrente, caractérisée par des pseudomembranes fibreuses pouvant faire penser à du bois, qui peuvent être associées à des manifestations systémiques [7]. Son étiologie est liée à un déficit congénital en plasminogène de type I [8] issu d'une anomalie autosomique récessive due notamment à des mutations du gène *PLG* entraînant divers troubles trophiques. La conjonctivite ligneuse ne se manifeste pas ou peu chez les patients hétérozygotes. L'utilisation d'un inhibiteur de la thrombine réduit les signes cliniques, mais ne réduit pas l'intérêt de gestes chirurgicaux restreints d'exérèse des membranes et pseudo-membranes qui se forment sur la muqueuse conjonctivale qui consistent en des dépôts sous-épithéliaux de fibrine. En l'absence de traitement, l'évolution péjorative de la maladie est de nature à compromettre le pronostic fonctionnel. C'est sur la base de gestes chirurgicaux mini-invasifs et de traitements locaux que la vision peut être préservée.

Bases physiopathologiques des traitements de la conjonctivite ligneuse

L'objectif thérapeutique consiste à réduire les dépôts de fibrine :

- soit en inhibant la formation de la fibrine à partir du fibrinogène. C'est alors l'utilisation des inhibiteurs de la thrombine qui est mise en jeu (fig. 32.3) ;
- soit en détruisant le réseau de fibrine constitué. C'est alors l'utilisation des agents capables de provoquer la fibrinolyse du réseau de fibrine déjà constitué (fig. 32.4). On utilise un précurseur de la plasmine, le plasminogène.

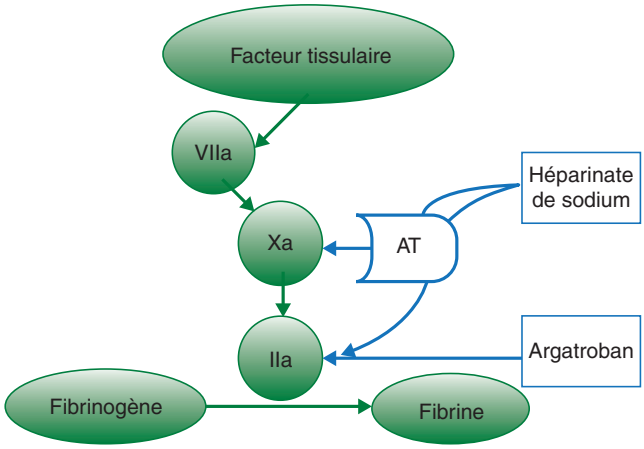


Fig. 32.3 ***Schéma de la cascade de l'hémostase et site d'action des médicaments.***
Le facteur tissulaire est libéré lors de l'effraction vasculaire et conduit à l'activation de la proconvertine ou facteur VII activé (VIIa), lui-même conduisant à l'activation du facteur Stuart ou facteur X activé (Xa), cette cascade aboutissant à mise en jeu de la prothrombine activée ou facteur II activé (IIa). L'antithrombine (AT) est un inhibiteur naturel de la coagulation. Elle réduit l'activité de la thrombine et du facteur de coagulation Xa (Xa), tous deux responsables de la coagulation sanguine. Les deux médicaments utilisés dans ce cadre sont l'héparine et l'argatroban.

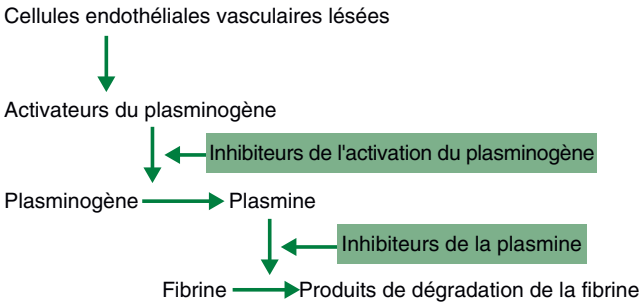


Fig. 32.4 ***Schéma de la fibrinolyse et des sites d'action des médicaments fibrinolytiques.***

Alternatives thérapeutiques

Depuis plusieurs décennies, divers traitements ont été proposés : les corticoïdes, l'héparine [9], l'argatroban, l'hyaluronidase [10], la fibrinolysine (plasmine) [11], la ciclosporine [12], le plasma frais congelé (PFC) [13, 14], le plasminogène et la transplantation de membrane amniotique [15].

Le remplacement systémique du plasminogène au moyen de l'administration de plasma frais congelé s'est avéré efficace, mais, dans la pratique, cette approche est limitée par la nécessité de perfusions répétées [16]. Le traitement par concentré de plasminogène topique permet une administration facile et a démontré son efficacité dans plusieurs études [17].

Les traitements associant plusieurs de ces alternatives permettent de réduire les récidives postopératoires. Les résultats les plus significatifs reposent actuellement sur l'utilisation intensive et précoce de formes ophtalmiques (collyres) d'héparinate de sodium, d'argatroban, et de plasminogène.

Héparinate de sodium

L'héparine, médicament anticoagulant majeur, est utilisée sous forme de sels (héparinate de sodium, de calcium, de magnésium, etc.), habituellement par voie injectable, sous-cutanée ou intraveineuse. C'est un polymère complexe de type glycosaminoglycane (fig. 32.5). Les oses (sucres) qui en sont constitutifs sont : la N-acétylglucosamine et des acides iduroniques. C'est, en réalité, un mélange de différents polymères essentiellement constitués d'unités disaccharidiques trisulfatées : l'acide L-iduronique-2-O-sulfate (90 % de sa composition) ; et le D-glucosamine-N-sulfate, 6-O-sulfate (10 % de sa composition). Les sites anioniques (sulfates [SO_3^-]) sont habituellement salifiés par des ions sodium (Na^+).

En France, aucune spécialité pharmaceutique ophtalmique d'héparine n'est disponible. En revanche, il est possible de prescrire un collyre d'héparine disponible en préparation hospitalière (groupe Cochin-Hôtel-Dieu) ou en préparation magistrale (CHU de Strasbourg, CHU de Toulouse).

Les trois pharmacies hospitalières dispensent des préparations toutes dosées à 5000 unités/ml et présentées en flacons à 8 ml.

Argatroban

L'argatroban (fig. 32.6), inhibiteur spécifique de la thrombine, a été développé en 1978. Sa structure chimique comprend trois éléments de liaison aux sites actifs de la thrombine. L'argatroban est ainsi l'un des inhibiteurs les plus puissants de la thrombine. En se liant directement à la thrombine, il empêche sélectivement les principales fonctions de la thrombine (facteur II de la cascade de la coagulation) [18] :

- conversion par la thrombine du fibrinogène en fibrine ;
- activation par la thrombine de la pré-kallikréine des plaquettes, avec formation de réticulations dans la fibrine pour créer un caillot insoluble résistant.

Habituellement, on utilise l'argatroban en substitution à l'héparine quand celle-ci est à risque d'induire une thrombopénie.

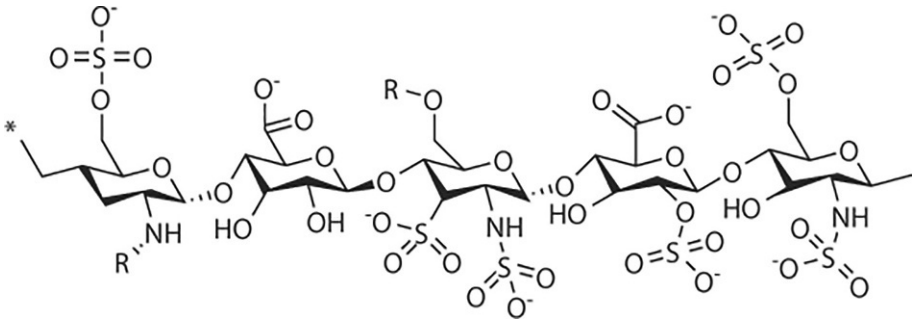


Fig. 32-5 ***Structure d'un monomère d'héparinate.***

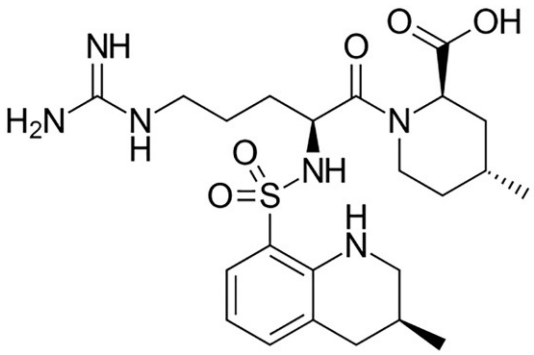


Fig. 32-6 ***Structure de l'argatroban.***

Le collyre d'argatroban met à profit l'existence d'une solution injectable, stérile. Il peut être prescrit en association avec le collyre d'héparine si celui-ci n'est pas suffisamment efficace.

Le collyre d'argatroban est une préparation magistrale, donc préparée pour un malade donné, au cas par cas, par une pharmacie hospitalière. La pharmacie du groupe Cochin-Hôtel-Dieu met à disposition une préparation dosée à 1 mg/ml et elle est présentée en flacon de 8 ml.

Plasminogène

Le plasminogène, protéine d'environ 90 kDa, est le précurseur inactif de la plasmine. Son activation physiologique nécessite l'action soit de l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA), qui active principalement l'activité fibrinolytique de la plasmine, soit de l'activateur de l'urokinase du plasminogène (uPA).

Le plasminogène est un précurseur de la plasmine, qui possède la propriété de dissoudre la fibrine des caillots sanguins et agit comme un facteur protéolytique dans diverses situations physiologiques ou pathologiques.

Un essai contrôlé chez des patients atteints de conjonctivite ligneuse associée à une hypo-plasminogénémie a permis de démontrer l'efficacité d'un traitement à long terme avec du concentré de plasminogène topique, avec un profil d'innocuité et de tolérance favorable. Les principales limites comprennent la petite taille de l'échantillon de l'essai clinique, principalement en raison de la rareté de la maladie, et l'absence d'un bras de comparaison en raison de préoccupations éthiques concernant l'utilisation d'un placebo.

Depuis 2016, ce collyre de plasminogène est disponible dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel. Il s'agit de Kedrion Human Plasminogen®, 1 mg/ml, collyre en solution congelée. Ce collyre, administré à raison de 2 gouttes dans l'œil 8 fois par jour durant le premier mois, puis 2 gouttes 6 fois par jour et, enfin, une goutte 4 à 6 fois par jour, peut constituer une alternative aux collyres d'héparinate de sodium et d'argatroban.

Modalités de traitement

Le traitement de la conjonctivite ligneuse est long [19]; il peut durer plusieurs mois. Les récidives sont nombreuses. L'administration d'héparine topique, en association ou non avec l'argatroban, doit être accompagnée de gestes microchirurgicaux d'exérèse [19], ce qui favorise la régression des symptômes et minimise le risque de récidive [20]. L'utilisation intensive et précoce d'héparine pourrait améliorer les résultats thérapeutiques.

Le collyre d'héparine (1300 UI/ml d'héparinate de sodium 3 fois par jour) a par ailleurs été utilisé avec succès pour :

- obtenir une régression des symptômes cornéens (formation de pseudo-membranes conjonctivales) lors de l'intoxication par le paraquat, un herbicide interdit en Europe, mais encore utilisé dans de nombreux pays. Avec un traitement par ce collyre, les patients victimes de l'intoxication connaissent un moins grand nombre de récidives [21];
- traiter les opacités en verticille (ou cornea verticillata), lors d'une intoxication «oculaire» par l'amiodarone. On peut associer l'héparine et l'hyaluronate de sodium 0,1 %. Après traitement, l'aire de cornea verticillata concernée est réduite de 6 mm à 2 mm et la kératopathie à l'amiodarone passe majoritairement du grade III au grade II [22];
- réduire l'hyphéma post-traumatique, avec une résorption complète au 10e jour accompagnée d'une récupération totale de l'acuité visuelle [23].

Conclusion

Étant donné que la conjonctivite ligneuse est la manifestation la plus courante du déficit congénital en plasminogène, la disponibilité de collyres permettant la lyse des dépôts de fibrine constitutifs des lésions oculaires représente une option importante pour la prise en charge de ces patients, en particulier les enfants qui, sans traitement, peuvent connaître un pronostic fonctionnel péjoratif.

Bibliographie

Les références peuvent être consultées en ligne à l'adresse suivante : http://www.em-consulte.com/e-complement/477020.

Bibliographie

32.1. Collyre d'EDTA

[1] Brandely ML, Bourges JL. Préparations ophtalmiques. Dossiers du CNHIM 2012;XXXIII, 1:49–50.
[2] Najjar DM, Cohen EJ, Rapuano CJ, Laibson PR. EDTA chelation for calcific band keratopathy : results and long-term follow-up. Am J Ophthalmol 2004;137(6):1056–64.
[3] Dighiero P, Boudraa R, Ellies P, et al. La photokératectomie thérapeutique dans le traitement de la kératopathie en bandelettes. J Fr Ophtalmol 2000;23(4):345–9.
[4] Spadea L, Giannico MI, Iannaccone A, et al. Excimer laser-assisted phototherapeutic keratectomies combined to EDTA chelation for the treatment of calcific band keratopathy. Eur J Ophthalmol 2022;32(1):NP42-NP46.
[5] Al-Hity A, Ramaesh K, Lockington D. EDTA chelation for symptomatic band keratopathy : results and recurrence. Eye (Lond) 2018;32(1):26–31.
[6] Gasset AR, Akaboshi T. Embryopathic effect of ophthalmic EDTA. Invest Ophthalmol Vis Sci 1977;16(7):652–4.

32.2. Formes ophtalmiques d'anticoagulants

[7] Dimopoulos D, Zacharioudakis A, Kazamias G, et al. Ligneous conjunctivitis associated with type I plasminogen deficiency : A rare case. Eur J Ophthalmol 2021. 11206721211018373.
[8] Schuster V, Hügle B, Tefs K. Plasminogen deficiency. J Thromb Haemost 2007;5(12):2315–22.
[9] De Cock R, Ficker LA, Dart JG, et al. Topical heparin in the treatment of ligneous conjunctivitis. Ophthalmology 1995;102(11):1654–9.
[10] Rao SK, Biswas J, Rajagopal R, et al. Ligneous conjunctivitis : a clinicopathologic study of 3 cases. Int Ophthalmol 1998-1999;22(4):201–6.
[11] Melikian HE. Treatment of ligneous conjunctivitis. Ann Ophthalmol 1985;17(12):763–5.
[12] Tatlipinar S, Akpek EK. Topical ciclosporin in the treatment of ocular surface disorders. Br J Ophthalmol 2005;89:1363–7.
[13] Ku JY, Lichtinger A, Yeung SN, et al. Topical fresh frozen plasma and heparin treatment of ligneous conjunctivitis in a Canadian hospital setting. Can J Ophthalmol 2012;47(5):e27–8.
[14] Watts P, Agha SH, Mameesh M, et al. Fresh frozen plasma (Octaplas) and topical heparin in the management of ligneous conjunctivitis. J AAPOS 2019;1. 42-5.e1.
[15] Fernandes M, Sridhar MS, Sangwan VS, et al. Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction. Cornea 2005;24:643–53.
[16] Gürlü VP, Demir M, Alimgil ML, et al. Systemic and topical fresh-frozen plasma treatment in a newborn with ligneous conjunctivitis. Cornea 2008;27(4):501–3.
[17] Watts P, Suresh P, Mezer E, et al. Effective treatment of ligneous conjunctivitis with topical plasminogen. Am J Ophthalmol 2002;133(4):451–5. erratum in Am J Ophthalmol 2002 ; 134(2) : 310.
[18] Suzuki T, Ikewaki J, Iwata H. The first two Japanese cases of severe type I congenital plasminogen deficiency with ligneous conjunctivitis : Successful treatment with direct thrombin inhibitor and fresh plasma. Am J Hematol 2009;84:363–5.
[19] Hiremath M, Elder J, Newall F, et al. Heparin in the long-term management of ligneous conjunctivitis : a case report and review of literature. Blood Coagul Fibrinolysis 2011;22(7):606–9.
[20] De Cock R, Ficker LA, Dart JG, et al. Topical heparin in the treatment of ligneous conjunctivitis. Ophthalmology 1995;102(11):1654–9.
[21] Jian-Wei L, Xiu-Yun L, Ai-Jun D. Effectiveness of heparin eye drops in paraquat-induced ocular injury. Cutan Ocul Toxicol 2017;36(4):377–80.
[22] Frings A, Schargus M. Recovery from amiodarone-induced cornea verticillata by application of topical heparin. Cornea 2017;36(11):1419–22.
[23] Madiq B, Boutgayout S, Arfaja A, et al. Amélioration spectaculaire d'un hyphéma post-traumatique sous héparine. J Fr Ophtalmol 2019;42(7):811–3.

Partie IV

Biothérapie

This page intentionally left blank

CHAPITRE 33

Aspects réglementaires des biothérapies

F. CHAST

Introduction

Pour l'Académie de médecine, « les biothérapies sont constituées par l'ensemble des moyens thérapeutiques regroupant les thérapies géniques ou génothérapies, les thérapies cellulaires ou cytothérapies, les thérapies tissulaires. Enfin, pour l'immunothérapie appliquée, certaines thérapeutiques innovantes, dont les médicaments biologiques, ont vu transformer en particulier dans les maladies rhumatologiques l'avenir, la qualité de vie des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de spondylarthrite ankylosante, d'arthrite chronique juvénile, de rhumatisme psoriasique » (l'Académie fait alors référence aux médicaments anti-TNF-α). Quant à l'Académie de pharmacie, elle propose une acception bien plus large : on entend par biothérapie, « toute forme de traitement faisant intervenir des produits d'origine biologique : thérapie moléculaire, thérapie cellulaire et greffes, thérapie génique ex vivo et in vivo, immunothérapie et vaccins ».

En réalité, le terme de biomédicament a été utilisé pour la première fois en 2004 afin de sensibiliser les pouvoirs publics au retard pris par la France dans le domaine de la bioproduction pharmaceutique. Mais ce n'est qu'en 2007 que la France introduisit la notion de médicament biologique (article L. 5121-1 du Code de la santé publique [CSP]), terme assimilable à celui de celui de biomédicament.

Certains auteurs proposent de classer les biomédicaments selon qu'ils sont substitutifs ou « modificatifs » (*biological response modifiers*). Les premiers permettent de corriger des insuffisances, génétiques ou non ; les seconds agissent en modifiant la physiologie par diverses actions agonistes ou antagonistes, voire en déclenchant des réactions immunitaires (tableau 33-1).

Sont ainsi inclus, dans cette classification, les biomédicaments, les vaccins, les hormones, les protéines de l'hémostase, les cytokines et les facteurs de croissance, les enzymes et les anticorps thérapeutiques.

Ces anticorps thérapeutiques, monoclonaux, impactent déjà largement la thérapeutique de nombreuses disciplines médicales (encadré 33-1 et tableau 33-2).

Les anticorps monoclonaux doivent disposer d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), accordée par l'autorité compétente (l'Agence européenne des médicaments [EMA]) qui valide les différentes étapes précliniques et cliniques habituelles pour tous médicaments.

En revanche, le CSP prévoit un cadre spécifique pour les préparations de thérapie génique, de thérapie cellulaire et, plus généralement, pour les médicaments désignés sous le vocable de thérapies innovantes qui excluent tant les cellules vivantes que les virus.

Le règlement européen (CE) n° 1394/2007 crée une nouvelle classe de médicaments : les « médicaments de thérapie innovante » (MTI), issus de l'ingénierie cellulaire, tissulaire, de manipulations génétiques, et éventuellement combinés avec des dispositifs médicaux. Les MTI font l'objet d'une AMM centralisée délivrée par la Commission européenne, après évaluation de l'EMA, et sont produits et distribués par des établissements pharmaceutiques. Plusieurs années après la publication du règlement, les AMM accordées sont peu nombreuses, et ne sont pas systématiquement accompagnées par un succès commercial, soulevant la question des spécificités et du modèle économique applicables aux MTI [1].

Parallèlement, trois classes de produits thérapeutiques biologiquement et fonctionnellement proches coexistent : les MTI, les MTI préparés ponctuellement (MTI-PP, transcription française de l'« exemption hospitalière » prévue dans le règlement) et les préparations de thérapie cellulaire (PTC) (cette dernière catégorie est spécifique au droit français), utilisées principalement dans les greffes de cellules hématopoïétiques.

Nous nous en tiendrons à ce que le droit français définit comme les MTI dont la définition et le cadre réglementaire sont dérogatoires par rapport aux biomédicaments que sont les vaccins, les sérums et immunoglobulines, les anticorps monoclonaux (anti-VEGF, anti-TNF-α), les protéines extractives ou de synthèse, substitutives ou modificatives, etc.

La réglementation de ces « biothérapies » est donc très diversifiée.

© 2023, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Tableau 33-1 – Classification des biomédicaments substitutifs et « modificatifs » (d'après Watier [2]).

	Biomédicaments substitutifs	Biomédicaments « modificatifs »
Vaccins et autres immunothérapies actives spécifiques		Vaccins tués/inactivés Extraits microbiens purifiés : anatoxines, vaccins polyosidiques, vaccins sous-unitaires (protéines membranaires), etc. Allergènes (désensibilisation) Vaccins sous-unitaires recombinants : hépatite B, papillomavirus, méningocoque B
Hormones	Insuline porcine modifiée par voie enzymatique Insuline humaine, hormone de croissance, parathormone, thyréostimuline, IGF-1, FSH, LH, hCG	Glucagon, FSH, LH
Hémostase, thrombose, protéines plasmatiques	Produits sanguins stables : facteur VIII, facteur IX, facteur von Willebrand, complexe prothrombinique (PPSB), facteur VII, facteur XI, albumine, fibrinogène et colle biologique, facteur XIII, α_1-antitrypsine, antithrombine a, inhibiteur de C1-estérase	Héparine, streptokinase Activateurs humains du plasminogène, hirudine, thrombine
Cytokines et facteurs de croissance	Érythropoïétine, G-CSF (neutropénie), IFN-α, KGF, PDGF, protéines ostéogéniques	IFN-α, IFN-β, TNF-α, IL-2, G-CSF (mobilisation), anakinra
Enzymes	Lipase pancréatique porcine, β-glucocérébrosidase, β-glucosidase acide, α-galactosidase A, α-glucosidase acide, α-L-iduronidase, iduronate-2-sulfatase, N-acétylgalactosamine-4-sulfatase	Collagénase de *Clostridium* L-asparaginase d'*Escherichia coli*, hyaluronidase bovine Désoxyribonucléase, urate oxydase
Immunoglobulines (Ig), anticorps et protéines de fusion à portion Fc	Ig humaines polyvalentes (déficits immunitaires) Facteur VIII-Fc	Ig humaines polyvalentes (immunomodulation) Ig humaines spécifiques (antitétanique, antihépatite B, antirabique) Sérum antilymphocytaire, sérums antivenimeux et antidotes Muromonab, ibritumomab, tiuxétan, catumaxomab, etc. Anticorps recombinants et protéines de fusion à activité immunosuppressive Anticorps recombinants anticancéreux : bévacizumab, ipilimumab Autres anticorps recombinants ou protéines de fusion : abciximab, ranibizumab, aflibercept

Encadré 33-1

Anticorps monoclonaux commercialisés en France

- Abatacept
- Adalimumab
- Aflibercept
- Alirocumab
- Anakinra
- Basiliximab
- Bélatacept
- Bélimumab
- Bévacizumab
- Blinatumomab
- Brentuximab
- Brodalumab
- Canakinumab
- Catumaxomab
- Certolizumab pégol
- Cétuximab
- Éculizumab
- Étanercept
- Évolocumab
- Golimumab
- Guselkumab
- Ibritumomab
- Infliximab
- Ipilimumab
- Ixékizumab
- Nivolumab
- Omalizumab
- Palivizumab
- Panitumumab
- Pertuzumab
- Ramucirumab
- Ranibizumab
- Risankizumab
- Rituximab
- Sécukinumab
- Tocilizumab
- Trastuzumab
- Ustékinumab
- Védolizumab

Tableau 33-2 – Principales disciplines médicales utilisatrices d'anticorps monoclonaux.

Discipline médicale	Anticorps monoclonaux utilisés	
Rhumatologie	Abatacept Adalimumab Anakinra Canakinumab Certolizumab pégol	Étanercept Golimumab Infliximab Rituximab Tocilizumab
Dermatologie	Brodalumab Certolizumab pégol Étanercept Guselkumab Infliximab	Ixékizumab Omalizumab Risankizumab Sécukinumab Ustékinumab
Gastro-entérologie	Adalimumab Golimumab Infliximab	Védolizumab Ustékinumab
Hématologie	Éculizumab	
Immunologie	Basiliximab Bélatacept Bélimumab	Canakinumab Rituximab Tocilizumab
Ophtalmologie	Aflibercept Bévacizumab	Ranibizumab
Infectiologie	Palivizumab	
Cancérologie et oncohématologie	Bévacizumab Blinatumomab Brentuximab Catumaxomab Cétuximab Ibritumomab Ipilimumab	Nivolumab Panitumumab Pertuzumab Ramucirumab Rituximab Trastuzumab
Cardiologie	Alirocumab	Évolocumab

Médicaments de thérapie innovante (MTI)

Il existe, selon le CSP[1], quatre types de MTI – ou ATMP pour *advanced therapy medicinal products* –, par ailleurs définis par la réglementation européenne.

MÉDICAMENTS DE «THÉRAPIE GÉNIQUE»

Un médicament de thérapie génique est un médicament biologique dont les caractéristiques sont les suivantes :

- sa substance active contient ou constitue un acide nucléique recombinant administré à des personnes en vue de réguler, de réparer, de remplacer, d'ajouter ou de supprimer une séquence génétique ;
- *et* son effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique dépend directement de la séquence d'acide nucléique recombinant qu'il contient ou du produit de l'expression génétique de cette séquence.

Les deux conditions doivent être réunies pour que la définition d'un médicament de thérapie génique s'applique. Les vaccins contre les agents infectieux transmissibles (définition initiale du vaccin) sont exclus de cette définition et donc de ce règlement.

MÉDICAMENTS DE «THÉRAPIE CELLULAIRE SOMATIQUE»

Un médicament de thérapie cellulaire somatique est un médicament biologique.

Ses caractéristiques sont les suivantes :

- il contient ou consiste en :
  - des cellules, tissus qui ont fait l'objet d'une manipulation substantielle pour en modifier les caractéristiques biologiques, fonctions physiologiques ou propriétés structurelles ;
  - ou des cellules ou tissus qui ne sont pas destinés à être utilisés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur.
- *et* il est présenté comme possédant des propriétés permettant de traiter, d'éviter ou de diagnostiquer une maladie à travers l'action métabolique, immunologique ou pharmacologique de ses cellules ou tissus, ou utilisé chez une personne ou administré à une personne dans une telle perspective.

MÉDICAMENTS «ISSUS DE L'INGÉNIERIE CELLULAIRE OU TISSULAIRE»

Sont considérés comme «tissus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire» les cellules ou tissus qui répondent à au moins l'une des conditions suivantes :

- les cellules ou tissus ont été soumis à une manipulation substantielle (qui entraîne une modification des propriétés biologiques ou de la fonction initiale), de façon à obtenir des caractéristiques biologiques, des fonctions physiologiques ou des propriétés structurelles utiles à la régénération, à la réparation ou au remplacement recherchés ;
- les cellules ou les tissus ne sont pas destinés à être utilisés pour la (les) même(s) fonction(s) essentielle(s) chez le receveur et chez le donneur.

MÉDICAMENTS «COMBINÉS DE THÉRAPIE INNOVANTE»

Ces médicaments de thérapie innovante (médicaments de thérapie cellulaire, thérapie génique ou d'ingénierie tissulaire) intègrent dans leur composition :

- un ou plusieurs dispositifs médicaux ;
- ou bien un ou plusieurs dispositifs médicaux implantables actifs.

Et

- leur partie cellulaire ou tissulaire doit contenir des cellules ou des tissus viables ;

Ou

- leur partie cellulaire ou tissulaire contenant des cellules ou des tissus non viables doit être susceptible d'avoir sur le corps humain une action considérée comme essentielle par rapport à celle des dispositifs précités.

[1] Dispositions des articles L. 4211-9-1 et R. 4211-32 et suivants du CSP faisant suite à l'adoption du règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n °726/2004 ; article L. 5121-5 alinéa 3 du CSP (Bonnes pratiques) ; articles R. 4211-47 et R. 4211-62 du CSP (rapport d'activité annuel).

Mise sur le marché d'un MTI

AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

Les MTI, comme tout médicament, doivent obtenir une AMM qui est obligatoirement obtenue dans le cadre d'une procédure centralisée d'autorisation. Elle est délivrée par la Commission européenne après évaluation de l'EMA. L'évaluation est réalisée par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) en collaboration avec le *Committee for Advanced Therapies* (CAT) (comité d'experts en charge de l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des MTI).

PLAN D'INVESTIGATION PÉDIATRIQUE

Le MTI doit, comme les autres médicaments, respecter le règlement pédiatrique. Un plan d'investigation pédiatrique (PIP) doit être approuvé par le Comité européen pédiatrique (PDCO) de l'EMA avant la soumission de la demande d'AMM. Le PIP n'est toutefois pas systématique. Selon les indications revendiquées, il est possible d'obtenir avant la demande d'AMM une «dispense» de développement pédiatrique ou un délai dans la mise en place des études. Il est conseillé de solliciter le PDCO à la fin des études de phase I.

EXIGENCES APPLICABLES APRÈS AMM

En raison du faible recul dont on dispose sur ces produits, le règlement introduit des exigences applicables après l'AMM :

- un suivi particulier de l'efficacité et des effets indésirables ;
- une gestion adaptée des risques.

Ces exigences permettent la mise en place du recueil d'information en continu et dans la pratique réelle pour s'assurer que le produit présente bien une balance bénéfice/risque favorable.

Un exemple de thérapie génique est fourni dans l'encadré 33-2.

Encadré 33-2

Exemple de thérapie génique : Luxturna 5×10^{12} génomes de vecteur/ml

Le voretigene neparvovec est un vecteur destiné au transfert de matériel génétique, qui utilise la capside d'un vecteur viral adéno-associé de sérotype 2 (AAV2) comme véhicule pour délivrer l'ADNc de la protéine de 65 Kda de l'épithélium pigmentaire rétinien humain (hRPE65) au niveau de la rétine.

Le voretigene neparvovec est dérivé d'un AAV présent naturellement et modifié en utilisant des techniques d'ADN recombinant, indiqué pour le traitement des patients adultes et des enfants présentant une perte visuelle due à une dystrophie rétinienne héréditaire résultant de mutations bi-alléliques confirmées du gène *RPE65* et possédant suffisamment de cellules rétiniennes viables.

La protéine de 65 kDa, spécifique de l'épithélium pigmentaire rétinien (RPE65), est située dans les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien et elle convertit l'all-trans-rétinol en 11-cis-rétinol, qui forme ensuite le chromophore, 11-cis-rétinal, durant le cycle visuel (rétinoïde). Ces étapes sont essentielles pour la conversion biologique d'un photon de lumière en un signal électrique à l'intérieur de la rétine. Des mutations du gène *RPE65* conduisent à une réduction ou une absence d'activité de l'all-trans-rétinyl isomérase RPE65, bloquant le cycle visuel et entraînant une perte de vision. Avec le temps, l'accumulation de précurseurs toxiques conduit à la mort des cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien, et en conséquence à la mort progressive des cellules photoréceptrices. Les sujets présentant une dystrophie rétinienne associée à une mutation biallélique de *RPE65* présentent une perte de vision, incluant une altération de paramètres fonctionnels visuels comme l'acuité visuelle ou les champs visuels souvent durant l'enfance ou l'adolescence ; cette perte de vision évolue vers une cécité complète.

L'injection de voretigene neparvovec dans l'espace sous-rétinien conduit à la transduction des cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien par un ADNc codant la protéine RPE65 humaine normale (thérapie génique d'augmentation), offrant le potentiel de restaurer le cycle visuel.

Luxturna® dispose d'une AMM européenne (2018).

En outre, comme pour d'autres spécialités «à risque», un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

Diverses autres précautions sont prises dans le cadre de l'AMM, par exemple : les patients et leurs professionnels de santé doivent recevoir un ensemble d'informations patient comprenant :

- la notice d'information au patient, qui doit être disponible dans des formats alternatifs (que ce soit une impression en grand caractère imprimable ou des fichiers audio) ;
- une carte-patient :
  - mettant en évidence l'importance des visites de suivi et la déclaration des effets indésirables au médecin du patient ;
  - informant les professionnels de santé qu'une thérapie génique a été administrée au patient, et l'importance de la déclaration des événements indésirables ;
  - mentionnant les contacts pour la déclaration des événements indésirables.

La carte-patient sera disponible en formats alternatifs tels qu'une impression en grands caractères et un fichier audio. La carte-patient spécifiera comment obtenir ces formats spécifiques.

Le médicament est réservé à l'usage hospitalier. Sa prescription est réservée aux spécialistes en ophtalmologie. Il est inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS et Collect dans l'indication «traitement des patients adultes et des enfants présentant une perte visuelle due à une dystrophie rétinienne héréditaire résultant de mutations bi-alléliques conformée du gène *RPE65* et possédant suffisamment de cellules rétiniennes viables», au prix, pour l'Assurance maladie de 290000 euros par œil, soit 580000 euros par patient.

La prise en charge est subordonnée aux conditions de prescription et au mode d'organisation des soins suivants : la décision de traitement doit faire l'objet d'une réunion de concertation pluridisciplinaire et doit reposer sur un faisceau d'examens, notamment pour déterminer le nombre de cellules rétiniennes viables suffisant, comportant un test génétique, des examens d'imagerie (tomographie en cohérence optique, optique adaptative), électrorétinogramme et des examens psychophysiques tels que la pupillométrie, l'acuité visuelle, le champ visuel et le test de mobilité en ambiance lumineuse variable (MLMT).

Cette notice est disponible sous forme audio et en grand caractère imprimable sur le site internet : http://www.voretigeneneparvovec.support.

MÉDICAMENTS COMBINÉS DE THÉRAPIE INNOVANTE INCLUANT DES DISPOSITIFS MÉDICAUX OU DES DISPOSITIFS MÉDICAUX IMPLANTABLES ACTIFS

Les médicaments combinés de thérapie innovante qui incluent des dispositifs médicaux, ou des dispositifs médicaux implantables actifs, doivent satisfaire respectivement aux exigences essentielles de directives spécialisées :

- la directive 93/42/CEE modifiée ;
- la directive 90/385/CEE modifiée.

Fabrication d'un MTI

Les MTI sont considérés comme des médicaments, et doivent être fabriqués conformément à la directive sur les bonnes pratiques de fabrication applicable aux médicaments à usage humain et aux *guideline*s applicables – rubrique «Élaboration de bonnes pratiques».

L'établissement, s'il est situé en France, doit être un établissement pharmaceutique autorisé par l'EMA. Il en existe deux types :

- les établissements pharmaceutiques privés (article L. 5124-1 du CSP) ;
- les établissements pharmaceutiques créés au sein d'organismes à but non lucratif ou d'établissements publics autres que les établissements de santé.

Remarque : le décret pour ces nouveaux établissements est en attente de publication.

Cette obligation s'applique dès le premier essai clinique. En effet, la directive européenne et la loi française sur les recherches biomédicales prévoient que tout lot de médicament expérimental doit être certifié par une personne compétente. Elle attestera que ledit médicament expérimental a été fabriqué dans le respect des bonnes pratiques de fabrication dans un établissement autorisé.

DÉVELOPPEMENT NON CLINIQUE

Comme pour tout médicament, les développeurs de MTI doivent réaliser des études non cliniques (précliniques) de toxicologie, conformément aux bonnes pratiques de laboratoires ou BPL (directive 2004/10/CE et *guideline*s applicables).

Si les évaluations ne peuvent pas être réalisées dans un laboratoire agréé BPL (par exemple du fait de la particularité du modèle animal), une consultation précoce du CAT est fortement conseillée dans le cadre d'un avis scientifique. Elle permettra de s'assurer que l'absence d'un certificat BPL pour une étude donnée n'en compromettra pas la validité et la recevabilité dans le dossier d'AMM.

ESSAIS CLINIQUES

Conformément à la directive 2001/20/CE applicable aux essais cliniques de médicaments humains, les essais cliniques de MTI doivent être réalisés dans le respect des bonnes pratiques cliniques (BPC) fixées par la directive 2005/28/CE. Les particularités des MTI ont justifié la publication de BPC spécifiques aux MTI qui apportent des exigences et adaptations complémentaires à celles-ci.

MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE EN FRANCE

La mise en place en France d'un essai clinique nécessite :

- l'autorisation préalable de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ;
- et l'avis favorable d'un comité de protection des personnes (CPP).

L'autorisation des recherches biomédicales est une compétence nationale.

Il convient de prendre en compte la réglementation française et plus particulièrement la loi n ° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et ses textes d'applications.

PROCÉDURE D'ÉVALUATION DES DEMANDES D'AUTORISATION D'ESSAIS CLINIQUES SUR LES MTI

La procédure d'évaluation des demandes d'autorisation d'essais cliniques sur les MTI présente quelques différences avec celle des médicaments «classiques».

Elle implique notamment :

- des délais d'évaluations spécifiques (90 ou 180 jours pour la thérapie cellulaire, 120 jours pour la thérapie génique) ;
- un refus implicite en cas d'absence de réponse de l'EMA dans les délais réglementaires.

PRÉ-SOUMISSION DES DEMANDES D'ESSAIS CLINIQUES

Deux procédures de pré-soumission existent pour faciliter la mise en place d'essais cliniques.

PROCÉDURE NATIONALE POUR LES ESSAIS CLINIQUES RÉALISÉS UNIQUEMENT EN FRANCE

La sollicitation de la procédure de « pré-soumission d'essai clinique » mise en place par l'ANSM offre un cadre intéressant de pré-évaluation et de concertation préalable au dépôt officiel de la demande.

PROCÉDURE EUROPÉENNE POUR LES ESSAIS CLINIQUES IMPLIQUANT PLUSIEURS ÉTATS MEMBRES

La procédure *Voluntary harmonisation procedure* (VHP) mise en place par le *Clinical trials facilitation group* (CTFG) offre une évaluation coordonnée et simultanée par les autorités compétentes nationales. Elle permet d'optimiser :

- la stratégie de développement clinique ;
- les délais d'évaluation pour les autorisations d'essais cliniques multi-États.

LIGNES DIRECTRICES RELATIVES AUX BONNES PRATIQUES DE FABRICATION EUROPÉENNES SPÉCIFIQUES AUX MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE

Ces bonnes pratiques s'appliquent :

- aux médicaments de thérapie innovante disposant d'une AMM ;
- aux médicaments expérimentaux de thérapie innovante (y compris ceux préparés par des établissements de santé) ;
- et aux médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement (MTI-PP).

COMMENT DÉTERMINER SI UN PRODUIT EST UN MTI, UN MTI-PP, UNE PRÉPARATION ?

Les différences entre les trois statuts (MTI, MTI-PP, préparations) et les trois cadres réglementaires correspondants imposent aux développeurs de déterminer très tôt la qualification de leur produit, au minimum avant la mise en place des études « pivots ». Cette analyse leur permettra de suivre les bons référentiels et d'éviter des impasses réglementaires rendant inadapté le développement réalisé.

Elle est d'autant plus nécessaire que l'entrée en vigueur du règlement européen a modifié les définitions avec un possible changement de statut de certains produits actuellement en développement. Ainsi, plusieurs types de produit considérés auparavant comme des préparations cellulaires répondent aujourd'hui à la définition des MTI ou des MTI-PP.

Les principales différences réglementaires entre MTI, MTI-PP et préparations sont indiquées dans le tableau 33-3.

PREMIÈRE ÉTAPE : S'AGIT-IL D'UN MTI OU D'UNE PRÉPARATION ?

La définition de MTI ou MTI-PP est la même au niveau réglementaire et scientifique.

Pour un nouveau produit, un produit en cours de développement ou un produit actuellement autorisé sous le statut de préparation cellulaire ou tissulaire, mais développé dans une nouvelle indication, il convient en premier lieu de déterminer si le produit est un MTI ou une préparation.

Deux critères permettent de déterminer si le produit est un MTI.

Y a-t-il, dans le procédé de fabrication, des modifications substantielles des cellules/tissus ?

Le produit est un MTI (ou un MTI-PP) si des modifications « substantielles » sont réalisées au cours de la production des cellules. Il ne pourra pas être une préparation.

Qu'est-ce qu'une modification substantielle ?

Le règlement ne décrit pas les modifications substantielles. Il liste uniquement des manipulations qui ne sont pas considérées comme substantielles (annexe 1 du règlement n° 1394/2007).

Ce sont :

- le découpage, le broyage, le façonnage, la centrifugation, le trempage dans des solutions antibiotiques ou antimicrobiennes, la stérilisation, l'irradiation, la séparation, la concentration ou la purification de cellules, la filtration, la lyophilisation, la congélation, la cryoconservation, la vitrification ;
- une modification est considérée comme substantielle si elle entraîne « une modification des propriétés biologiques initiale des cellules ou tissus ».

Quelle est la fonction essentielle du tissu/des cellules ? Quel est le mode d'action du produit ?

Le produit est un MTI (ou un MTI-PP) si les cellules ou les tissus ne sont pas destinés à être utilisés pour la (les) même(s) fonction(s) essentielle(s) chez le receveur et chez le donneur. Il ne pourra pas être une préparation.

Ainsi, un produit dont le procédé de fabrication ne fait pas appel à des modifications substantielles *et* dont la destination est la même chez le donneur et le receveur est une préparation cellulaire/tissulaire. Si une de ces deux conditions n'est pas vérifiée, il est considéré comme un MTI (ou un MTI-PP).

Attention

Les développeurs doivent être alertés sur le caractère potentiellement évolutif du statut :

- la modification du procédé de fabrication permettant d'obtenir des caractéristiques biologiques, des fonctions physiologiques ou des propriétés structurelles nouvelles peut faire évoluer vers une manipulation substantielle et changer le statut du produit ;
- de même, un changement d'indication peut faire basculer un produit répondant initialement à la définition de préparation vers celle de MTI si la fonction principale recherchée est différente.

Un même produit peut donc, en fonction de sa destination, être une préparation ou un MTI.

Le développeur doit s'enquérir du statut du produit à chaque nouvelle modification du procédé de fabrication et à chaque nouveau développement,

Tableau 33-3 – Récapitulatif des cadres réglementaires applicables aux MTI, aux MTI-PP et aux préparations.

	MTI	MTI-PP	Préparation
	Médicaments de « thérapie génique », de « thérapie cellulaire somatique » issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire « combinés de thérapie innovante »	MTI préparé de façon ponctuelle à l'attention d'un malade déterminé et uniquement dans un État membre	Tissus/cellules à effet thérapeutique, qui ne sont pas des MTI
Directives tissus/cellules 2004/23/CE, 2006/17/CE et 2006/86/CE	Oui pour les aspects relatifs aux dons à l'obtention et aux contrôles des cellules et tissus	Oui pour les aspects relatifs aux dons à l'obtention et aux contrôles des cellules et tissus	Oui
Mise sur le marché	Européenne Procédure centralisée obligatoire	Nationale	Nationale
Importation/exportation	Oui	Non	Oui
Règlement pédiatrique	Oui	Non	Non
Respect des bonnes pratiques de laboratoire	Oui	Conseillé	Non mais recommandé
Bonnes pratiques de fabrication	BPF médicaments	BPF médicaments pour les établissements pharmaceutiques ou BPF spécifique MTI pour les établissements autorisés – non-établissement pharmaceutique	Bonnes pratiques tissus/cellules
Établissement de fabrication	Établissement pharmaceutique	Établissement pharmaceutique ou établissement autorisé par l'Afssaps pour la fabrication de MTI-PP	Unités de thérapie cellulaire autorisées par l'Afssaps
Essais cliniques nécessaires pour la mise sur le marché (documentation sécurité et efficacité)	Oui	Oui en France	Oui en France
Directive 2001/20/CE essais cliniques	Oui	Oui	Non
Loi du 9 août 2004 sur la recherche biomédicale	Oui Arrêtés sur les médicaments	Oui Arrêtés sur les médicaments	Oui Arrêtés spécifiques
Vigilance	Pharmacovigilance	Pharmacovigilance	Biovigilance

DEUXIÈME ÉTAPE : S'AGIT-IL D'UN MTI OU D'UN MTI-PP?

La question du statut « MTI-PP » peut être posée si le produit répond à la définition d'un MTI.

Un MTI-PP est simplement un MTI qui, par ses caractéristiques et sa destination, est préparé de façon ponctuelle à l'attention d'un malade déterminé.

La réglementation ne fait pas de distinction entre les produits d'origine autologue ou non.

On peut simplement penser qu'un produit autologue répond plus naturellement à la définition d'un MTI-PP (produit spécialement conçu à l'intention d'un malade déterminé), mais ce sera au demandeur de le justifier.

Le MTI-PP est régulé au niveau national : il ne peut être utilisé que dans l'État membre où il est fabriqué et autorisé. Il ne peut pas être exporté. Il faut souligner que peu de patients ont été concernés par les MTI-PP, en France, ces dernières années. Selon des données rendues disponibles par l'ANSM, les huit établissements autorisés en 2020 à préparer des MTI-PP étaient uniquement des établissements de santé. Au début de 2022, en l'absence de prise en charge spécifique par l'Assurance maladie, le coût de la production des MTI-PP était intégralement supporté par les établissements de santé. Le coût de traitement associé aux MTI-PP sur une plateforme académique et mobilisant la technologie des *CAR-T-cells* est de l'ordre de 150000 euros.

Bioéthique

Le règlement sur les MTI observe les principes inscrits dans la Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne.

La réglementation des MTI au niveau communautaire ne porte pas atteinte aux décisions prises par les États membres concernant l'opportunité d'autoriser l'utilisation de tel ou tel type de cellules humaines (par exemple les cellules souches embryonnaires, ou les cellules animales).

Ainsi, un MTI autorisé au niveau européen (AMM centralisée qui s'impose à tous les États membres) pourrait, sur des critères éthiques nationaux, être interdit de commercialisation ou se voir appliquer des conditions spécifiques vis-à-vis de sa distribution ou de son utilisation.

Il est de ce fait recommandé, en France, de prendre en considération l'ensemble des éléments inclus dans la loi de bioéthique.

BIBLIOGRAPHIE

Les références peuvent être consultées en ligne à l'adresse suivante : http://www.em-consulte.com/e-complement/477020.

Bibliographie

[1] Chabannon C, Sabatier F, Rial-Sebbag E, et al. Les unités de thérapie cellulaire à l'épreuve de la réglementation sur les médicaments de thérapie innovante. Med Sci (Paris) 2014;30:576–83.

[2] Watier H. Biothérapies, immunothérapies, thérapies ciblées, biomédicaments… De quoi faut-il parler ? Med Sci (Paris) 2014;30(5):567–75.

This page intentionally left blank

Chapitre 34

Thérapie génique

34.1. Vecteurs viraux pour la thérapie génique

C. Kostic, Y. Arsenijevic

Les principes de la thérapie génique

La thérapie génique consiste à transférer du matériel génétique ou à modifier le matériel génétique des cellules, unités du vivant, à des fins thérapeutiques. Même si, au premier abord, d'aucuns songent aux pathologies liées à des anomalies génétiques, cette technique peut aussi s'avérer utile pour des maladies causées par des facteurs extérieurs puisque du matériel génétique bien choisi peut agir comme source thérapeutique (par exemple neuroprotection, inhibition de la néovascularisation). Pour une thérapie génique réussie, il faut un vecteur et une stratégie génique adaptés au contexte pathologique.

Le succès d'une thérapie génique dépend de trois principaux facteurs. L'agent thérapeutique doit tout d'abord ne pas provoquer d'effet indésirable notable notamment par une réaction immunitaire contre le vecteur ou le produit généré par ce vecteur. L'expression du produit thérapeutique doit ensuite être appropriée dans le temps ; une thérapie génique est en principe unique et dure pour le restant de la vie du patient, et par le niveau d'expression, certains gènes demandent un taux de production de protéine bien défini pour remplir leur mission thérapeutique. Finalement, la spécificité du ciblage du transfert génique est cruciale pour assurer l'efficacité de la thérapie. Ce dernier paramètre permet en outre d'agir sur les deux premiers facteurs car une augmentation de la spécificité de ciblage permet de réduire la dose du vecteur administré et donc de minimiser des réactions secondaires potentielles tout en optimisant l'expression thérapeutique.

La thérapie génique s'est développée très rapidement en ophtalmologie grâce aux multiples avantages de l'œil pour ce genre d'approche. En effet, c'est un organe facilement accessible pour l'administration du produit et le suivi du traitement, tout en étant cloisonné par rapport au reste de l'organisme. Le développement préclinique de multiples outils géniques a ainsi rapidement ouvert de nouvelles voies thérapeutiques. Quelques exemples pertinents de thérapies géniques liés aux essais cliniques en cours seront exposés dans ce chapitre. Nous nous concentrerons sur l'utilisation des vecteurs viraux, mais d'autres stratégies géniques comme l'électroporation et l'utilisation d'oligonucléotides antisens sont aussi des technologies très prometteuses pour l'ophtalmologie [1–3].

Les vecteurs

Le nerf de la guerre de cette stratégie est le transfert efficace des outils moléculaires afin d'assurer le succès de cette approche. Deux types de vecteurs existent : les vecteurs non viraux (liposomes, nanoparticules etc.) et les vecteurs viraux. Les chercheurs ont très vite cherché à exploiter la puissance des agents viraux pour transférer le matériel génétique qui est à la base de la survie de ces micro-organismes. En inactivant les composants pathogéniques des virus (gènes de réplication et de structure du virus) et en les remplaçant par du matériel génétique thérapeutique (éléments de régulation d'expression génique et gène codant pour l'agent thérapeutique), les chercheurs ont créé des vecteurs viraux recombinants capables de transférer efficacement une cassette thérapeutique sans exprimer les traits pathogéniques du virus source [4, 5]. Les gènes essentiels à la production des particules virales (polymérase, capside ou enveloppe, etc.) peuvent être exprimés en *trans* dans le système cellulaire choisi pour la préparation des vecteurs et leur purification (fig. 34-1). Le transfert du matériel génétique de ces vecteurs recombinants dans les cellules cibles est appelé transduction.

Afin d'améliorer ensuite le ciblage des différents types cellulaires d'intérêt, les chercheurs ont ensuite développé le pseudotypage des vecteurs qui consiste à assembler les vecteurs recombinants avec des enveloppes ou des capsides dérivant de différentes sources virales ou génétiquement modifiées. Couplés à des séquences régulatrices d'expression adéquate, le transfert et l'expression du gène thérapeutique sont ainsi optimaux. Deux types de vecteurs sont principalement disponibles ou en cours d'évaluation en essais cliniques pour l'ophtalmologie : les

© 2023, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

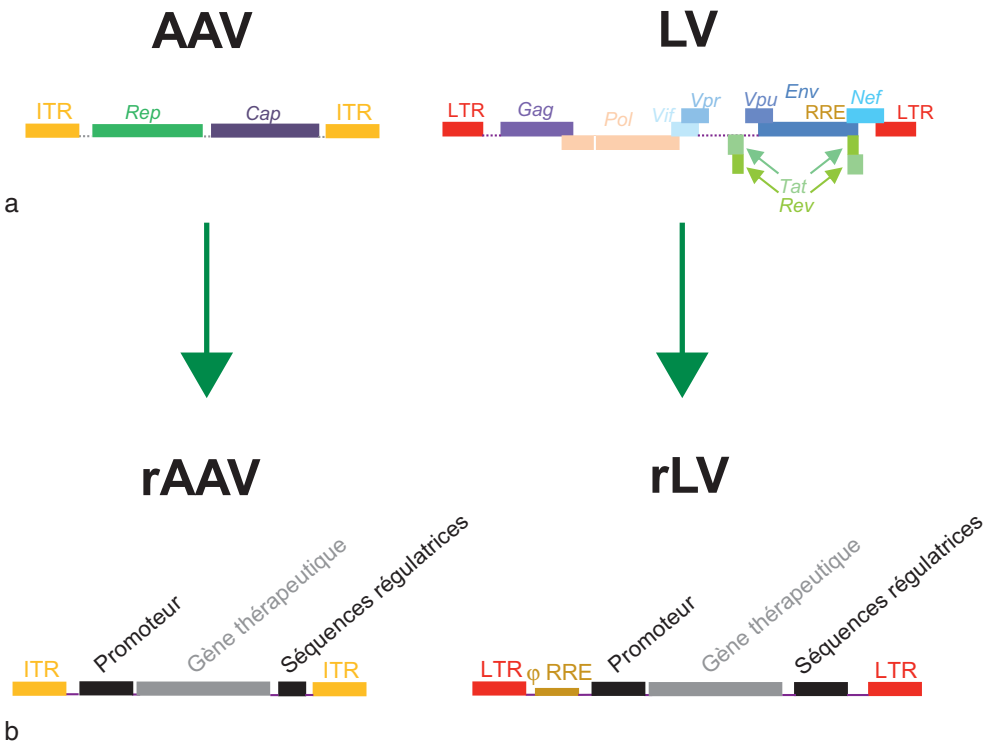


Fig. 34-1 ***Schéma des génomes viraux AAV et LV* (a) *et des vecteurs recombinants rAAV et rLV* (b).**
Pour préparer le génome de vecteurs recombinants, quelques éléments essentiels pour empaqueter le génome dans la particule du vecteur recombinant sont préservés, mais l'essentiel des gènes viraux est supprimé et sera fourni uniquement en *trans* pour la production du vecteur recombinant, mais non empaqueté dans le vecteur. ITR : *inverted terminal repeat*; LTR : *long terminal repea*; Rep, Cap : gènes AAV; Gag, Pol, Vif, Vpr, Vpu, Env, Tat, Rev, Nef : gènes de LV-Hiv1; RRE, j : séquences de LV-Hiv1.

vecteurs dérivés de virus adéno-associé ou *adeno-associated virus* (AAV) et ceux dérivés de lentivirus (LV).

VECTEURS AAV

L'AAV est un petit virus à ADN ou acide désoxynucléique (20-25 nm), simple brin et non pathogénique pour l'homme, qui ne se réplique que dans les cellules préalablement infectées par un virus auxiliaire (adénovirus, herpès, etc.). La petite taille (4,6 kb ou kilobases) de son matériel génétique est principalement due au fait que son génome ne contient pas tous les gènes nécessaires à sa réplication (comme une polymérase) et qu'il profite de ceux exprimés par la cellule hôte. Pour faire un vecteur recombinant dérivé de l'AAV (*recombinant adeno-associated virus* [rAAV]), il suffit donc de supprimer les deux gènes que contient l'AAV (rep, pour la réplication, et cap, pour le capside) et de conserver les éléments terminaux qui sont appelés *inverted terminal repeats* (ITR) qui sont de part et d'autre du génome viral, et qui sont essentielles pour la réplication du génome et son encapsidation [6, 7]. La place libérée pourra ainsi être occupée par la cassette thérapeutique.

Bien que l'AAV ait un site d'intégration connu dans le génome humain (19q13,4), l'insertion du génome des rAAV n'est pas fréquente et donc la majeure partie de la cassette thérapeutique reste sous forme épisomique dans le noyau de la cellule transduite. Il s'ensuit que ce vecteur sera stablement exprimé uniquement dans des cellules quiescentes et n'est pas adapté pour les systèmes en division tels que le système hématopoïétique.

La capacité des AAV de former des épisomes concatémères a été exploitée par les chercheurs afin de transférer des gènes thérapeutiques dépassant la taille limite de 4,7 kb d'encapsidation. En morcelant le transgène dans plusieurs rAAV et en ménageant des séquences de regroupement (soit au niveau transcriptionnel, soit au niveau protéique) pour reconstituer dans la cellule hôte un cadre de lecture en continu, il a été possible d'obtenir l'expression de MYO7A (6,6 kb), ABCA4 (6,8 kb) et CEP290 (8 kb) dans la rétine [8, 9].

Le génome de l'AAV est composé d'un simple brin et nécessite la synthèse du double brin pour sa réplication. Pour le rAAV, après transfert dans la cellule cible, ce processus de duplication permet l'expression du gène thérapeutique. C'est une étape limitante pour la transduction. Ainsi, afin d'améliorer l'efficacité des rAAV, les chercheurs ont développé des scAAV – *self-complementary* (sc) – dont le génome est un palindrome de la cassette thérapeutique et donc forme directement une molécule d'ADN double brin transcriptionnellement disponible dès sa libération dans le noyau [10]. Ce type de vecteur a l'avantage de permettre une expression rapide du transgène après la transduction, mais réduit de moitié la longueur de la séquence que l'on peut insérer dans le rAAV puisqu'il la contient deux fois en *cis* [11].

De multiples variants de capside ont été identifiés ou génétiquement modifiés et utilisés pour le ciblage de types cellulaires spécifiques par pseudotypage (tableau 34-1). Ils montrent également des variations dans la cinétique des mécanismes intracellulaires qui peut avoir un impact sur la rapidité d'expression. Concernant les variants naturels, bien que non pathogéniques, des anticorps neutralisants existent dans la population avec différentes prévalences qui peuvent être un frein à leur utilisation clinique. Certains variants artificiels ont même été sélectionnés et sont en développement dans le but d'aider le ciblage de la rétine externe (photorécepteurs), malgré une administration intravitréenne. Actuellement, c'est un rAAV2/2 (génome dérivé de l'AAV2, capside 2) qui a été commercialisé pour une amaurose congénitale de Leber avec déficit du gène *RPE65* (Luxturna©), mais d'autres pseudotypes de rAAV sont évalués en essais cliniques (AAV2/4, AAV2/5 et AAV2/8; voir plus

Tableau 34-1 – Les capsides AAV et leur récepteurs (d'après [12–14]).

Caspide	Récepteur	Corécepteur
AAV1	2,3 N-/2,6 N-acide sialique	?
AAV2	HSPG	HGFR, FGFR-1, intégrine, LamR
AAV3	HSPG et R FGF, LamR	HGFR, FGFR-1, LamR
AAV4	2,3 O-acide sialique	?
AAV5	2,3 N-acide sialique, PDGFR	PDGFR
AAV6	2,3 N-/2,6 N-acide sialique, HSPG	EGFR
AAV7	N-acide sialique	PDGFR
AAV8	?	LamR
AAV9	N-galactose	LamR
AAV10	?	?
AAV11	?	?
AAV12	?	?
AAV2-7m8	HSPG	FGFR1, LamR

loin tableau 34-3). La commercialisation du Luxturna©, premier rAAV pour l'ophtalmologie, a ouvert la voie au développement de rAAV pour de multiples autres affections dans ce domaine.

VECTEURS LENTIVIRAUX (LV)

Le LV est un sous-type de rétrovirus. C'est un virus à ARN ou acide ribonucléique (100–120 nm) dont le matériel génétique, une fois rétrotranscrit en ADN, est intégré dans la cellule cible. Les *recombinant lentivirus* (rLV) permettent donc aux cellules en division de conserver la cassette thérapeutique dans les cellules filles et d'assurer une expression stable dans le temps. Même si l'intégration de matériel étranger dans le génome pourrait provoquer des effets indésirables (tumorigénicité comme observé pour d'autres rétrovirus utilisés dans des essais cliniques pour X-SCID), il n'y a pas eu à ce jour d'observation de tels phénomènes pour les rLV qui ont été très utilisés pour modifier des cellules souches hématopoïétiques [15]. Des vecteurs non intégratifs ont néanmoins été développés pour minimiser ce risque lors de traitements de cellules quiescentes.

Les séquences minimales *cis* requises pour produire un rLV sont limitées au *long terminal repeat* (LTR) et à deux courtes séquences (φ, RRE) indispensables pour l'empaquetage du génome dans la particule et son transport dans le noyau hôte. Plus de 10 kb sont ainsi disponibles pour insérer une cassette thérapeutique. De plus, l'expression du transgène est extrêmement rapide après transduction, dès le deuxième à troisième jour après administration, et stable.

C'est un vecteur à enveloppe qui doit donc être pseudotypé par d'autres enveloppes pour étendre son tropisme normalement limité aux cellules exprimant CD4 comme les cellules T ou les macrophages par le VIH. Une enveloppe couramment utilisée est le VSV-G qui permet, par fusion de membrane, l'entrée des composants internes du rLV (capside et génome) dans la cellule. Après injection sous-rétinienne, le ciblage de cette enveloppe pour l'épithélium pigmentaire est très efficace, tandis que celui des photorécepteurs est controversé. Les chercheurs investiguent également d'autres enveloppes naturelles ou génétiquement modifiées pour moduler l'affinité du vecteur à différents types cellulaires.

Le tableau 34-2 présente une comparaison des vecteurs recombinants rAAV et rLV.

Stratégie

Dans cette partie, nous rendons compte des progrès les plus signifiants qui ont permis ou qui vont permettre d'amener un vecteur de thérapie génique en clinique dans le domaine des dystrophies rétiniennes héréditaires. Il existe une diversité de formes de ces maladies et donc différentes stratégies sont

Tableau 34-2 – Comparaison de vecteurs recombinants rAAV et rLV.

		rAAV	rLV
Taille (nm)		20–24	100–120
Génome	Type	ssADN	ssARN
	Capacité (kb)	4,7	12
	État dans la cellule hôte	Épisome	Intégration
Expression	Rapidité	Dépend de la conception (scAAV et capside)	+
	Durée	Stable dans cellules quiescentes	Stable aussi dans cellules en division
Immunité		Préexistante suivant les capsides	Peu probable
Tropisme possible		Épithélium pigmentaire et toute la neurorétine	Épithélium pigmentaire, cellules gliales de Müller et cellules ganglionnaires rétiniennes
Avantages		Une configuration déjà en clinique pour l'ophtalmologie, ciblage possible de multiples types cellulaires	Grande cassette thérapeutique
Inconvénients		Petite cassette thérapeutique, inflammation	Risque dû à l'intégration, limité pour les photorécepteurs

nécessaires pour atteindre la thérapie souhaitée. Nous présentons les plus courantes en développement. Comme le domaine est riche en activité, nous ne nous concentrerons que sur cette famille de maladies. Pour les approches concernant la DMLA et le glaucome, il est possible de se référer aux excellentes revues suivantes [16, 17]. Il faut souligner que la DMLA a été la première cible pour la thérapie génique oculaire [18].

REMPLACEMENT DE GÈNE ET ESSAIS CLINIQUES EN COURS

CIBLER L'ÉPITHÉLIUM PIGMENTAIRE

L'épithélium pigmentaire (EP) s'est vite avéré être un tissu qui est aisément transduit par des vecteurs rAAV ou rLV. En conséquence, les maladies qui se manifestent par une dérégulation de la fonction de l'EP sont devenues des cibles privilégiées pour la thérapie génique, pour autant que les vecteurs puissent contenir la séquence thérapeutique. Concernant les maladies héréditaires, le premier médicament de thérapie génique, le Luxturna® de Sparks Therapeutics, a été enregistré pour traiter l'amaurose congénitale de Leber de type 2 (ACL2). Cette maladie est due à un déficit de fonction de la protéine RPE65 dans l'EP qui participe au recyclage du chromophore, nécessaire aux photorécepteurs pour initier le processus de phototransduction. Le médicament est un rAAV2/2 codant pour la séquence complémentaire de l'ADN de *RPE65*. Il a fallu environ 16 ans entre la preuve de principe obtenue sur des chiens Briard portant une mutation sur le gène *RPE65* [19], les premiers essais cliniques encourageants [20–22] et sa production en tant que médicaments (2017, approbation de la Food and Drug Administration [FDA]). Les principales améliorations obtenues lors de l'essai clinique de phase III ont été documentées par une meilleure acuité visuelle de 8 à 9 lettres de gain en moyenne et une mobilité plus aisée pour les patients, c'est-à-dire plus rapide et avec une diminution de contacts avec des obstacles [23]. Comme test objectif, une réactivation de certaines zones du cortex visuel avait précédemment été observée [24]. Trois autres groupes ont aussi montré, avec d'autres vecteurs AAV2/2 et AAV2/4, des améliorations de la fonction visuelle chez certains patients (sensibilité accrue de la rétine, point de fixation se délocalisant sur la zone traitée, amélioration de la mobilité) [20, 25, 26]. Néanmoins, il a également été observé que le processus de dégénérescence continuait malgré le traitement [27], car le taux de chromophore synthétisé était probablement trop faible [28]. Les études du traitement avec Luxturna® ne documentent pas l'évolution de la structure de la rétine après plusieurs années (> 3 ans) de suivi et la communauté de la thérapie génique est très curieuse de prendre connaissance des données concernant ce paramètre pour savoir si l'évolution de la maladie peut être effectivement contrecarrée.

Un essai clinique avec l'AAV2/5 est en cours, avec l'hypothèse que le niveau d'expression doit être optimisé non seulement pour assurer une restauration de la fonction visuelle optimale, mais aussi pour protéger efficacement les photorécepteurs (NCT02946879). À noter qu'un vecteur lentiviral est aussi en développement pour atteindre le même but [29].

Il est à noter que le coût de l'injection du Luxturna® pour un œil s'élève à environ 400 000 euros. On pourrait comprendre ce coût si la thérapie assurait une guérison complète de la maladie, mais ce n'est pas le cas. Les systèmes de santé de certains pays sont prêts à rembourser le traitement seulement si un bénéfice est avéré pour le patient. De plus, une comparaison de ce coût avec les frais médicaux et sociaux standard d'une vie entière d'un patient non traité montre un excès de plus de 600 000 dollars pour le Luxturna® (Zimmermmann 2019 Value in Health). Ce modèle économique est très discuté pour l'accessibilité de ce type de traitement pour les patients car il pèse lourdement sur les systèmes de santé.

L'EP a aussi été ciblé par un AAV2/2 pour traiter la RP38 qui est la conséquence d'une déficience de la fonction du gène *MERTK*, qui participe à la phagocytose des segments des photorécepteurs. Après la validation de l'efficacité du vecteur et de sa sûreté d'utilisation sur différents modèles animaux, le vecteur a d'abord été étudié sur 6 patients pour un essai clinique de phase I pour tester la sécurité d'emploi du vecteur en fonction de la dose administrée (NCT01482195). Des effets indésirables, considérés comme mineurs par les auteurs, ont été observés chez 3 patients. Un patient a développé une kératite filamenteuse et deux autres une cataracte progressive. Sur 2 ans de suivi, une amélioration transitoire de l'acuité visuelle a été observée chez deux patients [30].

Le syndrome d'Usher de type 1B est causé par une déficience du gène *MYO7A* exprimé dans les photorécepteurs et l'EP. Un lignée de souris déficiente pour ce gène, *Myo7a*$^{-/-}$, existe mais sans dégénérescence des photorécepteurs. Néanmoins, l'expression ciblée de *Myo7A* dans l'EP par un vecteur lentiviral équin a permis d'améliorer la distribution des mélanosomes dans l'EP [31]. Ces résultats ont suffi pour tester la sécurité de l'emploi de ce vecteur chez le primate [32], et ensuite initier un essai clinique (NCT01505062) en 2012, mais qui a été interrompu en 2019. Les résultats concernant la sécurité d'emploi ont été publiés sur le site clinicaltrials.gov pour les trois différentes doses injectées. Seule la dose la plus élevée a provoqué une uvéite chez un patient et une diminution de l'acuité visuelle chez un autre patient. Des effets mineurs ont été observés chez tous les patients. Aucune donnée sur la morphologie de la rétine et sa fonction n'a été documentée par une publication.

Le développement de la thérapie génique pour traiter la choriodérémie (déficience pour l'activité du gène *CHM*) a aussi été effectué en se focalisant essentiellement sur l'EP, bien que la protéine REP1, produite par le gène *CHM*, soit aussi présente dans les photorécepteurs. La preuve de concept de l'efficacité des vecteurs testés a été démontrée d'une part sur un modèle murin déficient pour ce gène, et d'autre part sur des cellules de l'EP générées à partir de cellules souches pluripotentes induites dérivées de patients. Le groupe de Vasiliki Kalatzis a pu montrer dans ces cellules que le transgène rétablit un métabolisme normal associé aux protéines RAB, plus spécifiquement pour RAB27A qui s'accumule anormalement dans le cytosol des cellules des patients au lieu de migrer sur la membrane cellulaire [33]. Des résultats similaires ont aussi été obtenus avec des cellules pluripotentes induites non différenciées [34]. Huit essais cliniques ont été lancés dont quatre en phase II (avec un achevé) et un en cours en phase III (voir tableau 34-3).

Un vecteur AAV2 codant pour *CHM* a été injecté sous la rétine et l'effet le plus marquant obtenu après 2 ans de suivi a été le changement du point de fixation du patient se déplaçant sur la zone traitée de la rétine et une augmentation de la sensibilité de la rétine en fonction de la dose [35]. L'acuité visuelle est souvent bonne chez ces patients et il n'est pas étonnant qu'aucun changement significatif entre l'œil traité et l'œil contrôle n'ait été observé chez 6 patients injectés lors d'un début d'essai clinique [36]. En revanche, avec plus de patients traités et une plus longue observation, 3 patients sur 12 montrent une nette amélioration de l'acuité visuelle (+9, 14 et 25 lettres ETDRS), si on exclut les yeux qui ont subi des cataractes ou un traitement laser (YAG) après l'injection du vecteur. Trois autres patients

Tableau 34-3 – Essais cliniques.

Maladie	Gène	Expression	Cible	Type de vecteur	Essai clinique[1]	Type	Initiation	Finalisation	Référence[2]
ACL2	*RPE65*	EP	EP	rAAV2	NCT00999609	Phase III	2012	Prévue en 2029	Russel et al., 2017
				rAAV4	NCT01496040	Phase I/II	2011	2014	Le Meur et al., 2018
				rAAV5	NCT02946879	Phase I/II	2016	Prévue en 2023	Ghazi et al., 2016
RP38	*MERTK*	EP	EP	rAAV2	NCT01482195	Phase I	2011	Prévue en 2023	
USH1B	*MYO7A*	PR et EP	EP	rEIAV	NCT01505062	Phase I/II	2012	2019	
Choriodérémie	*CHM*	PR et EP	EP	rAAV2	NCT03496012	Phase III	2017	2020	Xue et al., 2018
				rAAV2	NCT02553135	Phase II	2015	2018	
Achromatopsie	*CNGA3*	PR (cônes)	PR (cônes)	rAAV2tYF	NCT02599922	Phase I/II	2016	Prévue en 2025	
RP40	*PDE6B*	PR	PR	rAAV5	NCT03328130	Phase I/II	2017	2024	
Retinitis punctata albescens	*RLBP1*	EP et Müller	PR et EP	rAAV8	NCT03374657	Phase I/II	2017	Prévue en 2026	
RP2/RP3/XLRP	*RPGR*	PR	PR	rAAV8	NCT03116113	Phase I/II	2017	2020	
Stargadt	*ABCA4*	PR	EP et PR	rEIAV	NCT01367444	Phase I/II	2011	2019	
ACL10	*CEP290*[3]	PR	PR	rAAV5	NCT03872479	Phase I/II	2019	2024	Maeder et al., 2019
Rétinite pigmentaire avancée	*ChR2*[4]	—	RGC	rAAV2	NCT02556736	Phase I/II	2015	Prévue en 2035	
Rétinite pigmentaire avancée	*ChrimsonR-tdTomato*[5]		RGC	rAAV2-7m8	NCT03326336	Phase I/II	2018	Prévue en 2025	

EP : épithélium pigmentaire ; PR : photorécepteur ; RGC : cellules ganglionnaires.
1. Seules les phases les plus avancées pour une maladie et un vecteur sont présentées.
2. Seuls les articles décrivant l'essai clinique sont cités.
3. Approche d'édition de gène par CRISPR.
4. *Channel rhodopsin :* approche optogénétique.
5. *Channel rhodopsin* optimisé.

montrent une amélioration de 2 à 3 lettres de 2 à 5 ans après le traitement [37]. Une modeste amélioration a aussi été observée dans l'essai clinique conduit au Canada avec le même vecteur [38]. L'essai clinique de phase III permettra de mieux clarifier quel sous-groupe de patients pourrait potentiellement le mieux profiter de cette thérapie si ces résultats sont confirmés.

CIBLER LES PHOTORÉCEPTEURS

Comme la grande majorité des maladies rétiniennes héréditaires touchent principalement la fonction des photorécepteurs ou leur intégrité (par exemple ROM1, périphérine, protéines du cilium), le challenge est actuellement de démontrer la restauration d'une fonction des cellules sensorielles de la rétine chez des patients atteints de dystrophie rétinienne héréditaire. Après de nombreuses preuves de concept chez des modèles murins et canins de dégénérescences de la rétine ainsi que des études de sécurité d'emploi et de distribution du vecteur chez des primates non humains, plusieurs études cliniques ont été initiées. Le fait d'avoir de grands animaux pour des modèles de dystrophie rétinienne héréditaire a fortement orienté le choix des maladies qui pourraient être traitées [39].

L'achromatopsie, qui peut être la conséquence d'une déficience des gènes *CNGA3* ou *CNGB3*, se manifeste par une forte diminution de l'acuité visuelle même avant qu'une perte significative de cônes soit observée [40]. Pour ces cas, la rétine, souvent bien préservée lors du diagnostic, est donc un avantage pour la thérapie génique. Le transfert du gène *CNGA3* par un AAV2/5 chez le mouton [41, 42] rétablit de manière spectaculaire la fonction des cônes et améliore la navigation de l'animal dans un labyrinthe en diminuant très significativement le temps du parcours et le nombre de collision pendant le trajet, cela même après 6 ans de traitement. Des résultats très similaires ont été publiés pour le modèle de chien portant une mutation dans le gène *CNGB3* par AAV2/5 [43], montrant que cette approche de thérapie génique peut être très efficace. Les résultats chez les patients sont plus contrastés. Trois essais cliniques de type I/II ont été initiés (voir tableau 34-3). Dans une étude, il apparaît que deux patients sur trois développent une activation des PBMC pendant le premier mois suivant l'injection du vecteur

(AAV2/8). Sur 9 patients injectés, la moyenne de l'acuité visuelle du groupe augmente significativement, mais modérément, dès 6 mois après le traitement et est stable une année après. L'acuité visuelle de base est de 41,38 (*standard deviation* [SD] : 6,39) et passe à 43,75 (SD : 5,80) à 6 mois. La sensibilité au contraste est aussi améliorée pendant cette période atteignant 0,74 (0,35) log alors qu'avant le traitement la moyenne était de 0,52 (0,26) log. La constriction pupillaire à la lumière rouge est aussi améliorée, mais l'activité des cônes stimulés à hautes fréquences ne montre pas de changement. Le suivi de ces patients montrera si ces résultats très encourageants sont confirmés par le maintien de l'activité des cônes à moyen terme.

D'autres formes de dystrophies rétiniennes héréditaires sont ciblées par un traitement de thérapie génique pour suppléer la déficience de certains gènes (*PDE6B*, *RLBP1, RPGR* et *ABCA4*), mais aucune donnée sur les essais cliniques n'est disponible à ce jour (voir tableau 34-3).

CHIRURGIE PROBLÉMATIQUE

Dans la plupart des études de sécurité de l'emploi des vecteurs et lors des essais cliniques, l'injection rétinienne reste un challenge pour éviter des dommages dans la zone maculaire. Il est remarquable de voir, sur les images de fonds d'œil prise en autofluorescence de primates non humains, un ou deux anneaux sombres se former après l'injection témoignant d'une perte d'activité de l'EP [29, 44]. Ces anneaux correspondent à la zone de tension maximale au bord de la bulle faite lors de l'injection. Au début de l'injection, la bulle s'élargit jusqu'à une certaine limite, puis elle gonfle et s'étend soudainement pour faire une autre bulle plus large. Les anneaux correspondent à ces deux zones de tensions successives. Comme amélioration à la procédure, il a été proposé d'effectuer un détachement préalable mécanique avec une solution saline pour créer une bulle parafovéolaire qui servira par la suite de récipient du vecteur qui sera lentement infusé en contrôlant la pression automatiquement. Cette approche a été utilisée pour certains essais cliniques pour traiter la choriodérémie [45, 46].

Par ailleurs, lorsque la zone maculaire est détachée, un amincissement de la couche des photorécepteurs est parfois observé, ainsi qu'une hyporéflectivité de l'EP dans certaines parties de la zone détachée. Une stratégie propose d'effectuer plusieurs injections autour de la macula pour la préserver [47], mais cela est dépendant des cellules qu'il faut cibler pour la thérapie. Néanmoins, la chirurgie sous-rétinienne reste un problème majeur d'une thérapie génique efficace et reproductible. Il est intéressant de regarder le site de luxturna.com pour réaliser les potentiels effets indésirables sérieux que le traitement peut provoquer (endophtalmie, diminution permanente de l'acuité visuelle, amincissement de la rétine, trou rétinien, etc.), révélant les efforts qui restent à faire dans le domaine de la chirurgie ou de celui de la vectorologie pour, par exemple, se passer d'injection sous-rétinienne et privilégier la voie intravitréenne.

CIBLER DES MALADIES DOMINANTES

La difficulté du traitement des maladies génétiques dominantes réside dans le fait qu'il faut non seulement annihiler la composante néfaste qui empoisonne le système (allèle muté), mais aussi s'assurer d'exprimer un gène sain résistant pour rétablir la fonction biologique. Des revues très complètes décrivent les mécanismes et thérapies (pas seulement génique) pour les rétinites pigmentaires autosomiques dominantes [48, 49]. Plusieurs approches allant du ribozyme, à l'interférence par ARN ou à l'édition ont été évaluées précliniquement. D'autres stratégies utilisant des facteurs neuroprotecteurs ou qui diminuent le stress cellulaire sont aussi explorées [50]. Pour l'instant, les thérapies géniques de pathologie rétinienne due à des mutations dominantes sont principalement évaluées au niveau préclinique dans des modèles de mutations de *RHODOPSIN*, *PERIPHERIN*, ou *IMPDH1* par exemple [51–53].

Les mutations du gène *RHO* sont très variées et, même si certaines sont plus fréquentes, les mécanismes pathologiques peuvent être très différents. Une approche pour cibler toutes les mutations, mais exprimer en parallèle un ADNc résistant, paraît dès lors intéressante. Cideciyan et al. ont ainsi montré une réduction de 97 à 100 % du transcrit et de la protéine de la rhodopsine endogène après 7 semaines chez des chiens sains dans la zone rétinienne ayant reçu un AAV2/5 contenant un shARN (*short hairpin* ARN) dirigé contre l'ARNm de la rhodopsine. Ils ont également défini une dose idéale entre la suppression de l'expression du gène endogène (mais avec préservation de la structure) et un minimum d'inflammation. Ils ont ensuite montré que, dans le modèle de chien portant la mutation T4R, la suppression seule de l'expression de rhodopsine endogène (allèle muté et sain) permet déjà dans une certaine mesure une protection avec une couche externe plus épaisse. Néanmoins, un AAV2/5, contenant le shARN et le gène humain de la rhodopsine résistant au shARN, permet une meilleure préservation des couches externes qui se maintient sur le long terme avec une réexpression de la rhodopsine humaine représentant plus de 110 % du niveau transcriptionel canin à 13 semaines post-injection et une préservation de l'épaisseur rétinienne, en tout cas jusqu'à 9 mois. Une nette amélioration stable de l'électrorétinographie (ERG) montre l'efficacité de cette approche pour préserver la fonction des cônes et bâtonnets [51]. Ce vecteur est très prometteur pour une application clinique dans les années à venir (IC-100©, Iveric Bio). Le même principe de rAAV pour supprimer les formes endogènes et réexprimer la rhodopsine résistante avait été développé puis testé dans la souris, et a obtenu la désignation de médicament pour maladie rare en 2010 (Europe) et 2013 (États-Unis), mais sans nouvelle étape depuis (Rhonova® propriété de Genable acquis par Spark Therapeutics en 2016, lui-même racheté par Roche en 2019).

Le cas du gène de la périphérine (*PRPH2*) est très illustrateur des difficultés qui peuvent être rencontrées dans le traitement par voie génique. Plus de 175 mutations ont été identifiées à ce jour, provoquant des phénotypes très variables dans la sévérité et l'âge d'apparition, la plupart autosomiques dominants mais pas tous, allant des rétinites pigmentaires (RP7) aux dystrophies maculaires (dystrophie maculaire vitelliforme adulte, une dystrophie « papillon » ou une dystrophie centrale aérolaire par exemple), ou même à l'amaurose congénitale de Leber (ACL18) [54]. Le lien entre génotype et phénotype n'est pas toujours clair, ce qui a poussé vers le développement d'une multitude de stratégies précliniques bien détaillées dans la revue de Conley et al. [55]. Néanmoins, cette protéine fonctionne en oligomère afin de maintenir les disques ou invaginations dans les segments externes des deux types de photorécepteurs. Or, les mutations touchant la partie protéique nécessaire à l'oligomérisation provoquent un gain de fonction dominant qui plaide en faveur d'une stratégie d'inhibition de l'allèle muté tout en assurant une expression suffisante d'une version saine du gène [49]. Ainsi, Petrs-Silva et al. [56] ont développé un vecteur AAV2/5 qui permet de diminuer, chez la souris saine, de 50 % l'expression du gène endogène *Périphérine* grâce à un ARNsi (*small interfering RNA*), ce qui engendre une perte de 30 à 50 % de la fonction par ERG. En revanche, si le même vecteur porte

également un gène résistant au ARNsi, la fonction mesurée par ERG est maintenue à un niveau normal. Évidemment, l'évaluation de ce type de vecteur dans des modèles déficients pour la péripherine sera très importante pour déterminer son potentiel clinique. Un autre groupe a aussi évalué un micro-ARN pour diminuer son expression dans la rétine chez la souris [52], mais pour l'instant, il n'y a pas d'autres études plus proches d'une application clinique utilisant ce type de vecteur.

L'arrivée de nouvelles technologies très prometteuses comme l'édition du gène va probablement beaucoup influencer les approches de thérapie génique développées à l'avenir pour les mutations dominantes (voir plus loin).

L'OPTOGÉNÉTIQUE POUR L'OPHTALMOLOGIE

Lorsque l'ensemble des photorécepteurs ont disparu, trois stratégies différentes d'interventions génétiques sont en développement pour restaurer la vision. Toutes les trois ont pour but de créer une fonction photosensible aux cellules ganglionnaires, aux cellules bipolaires *ON* ou aux cônes survivants, mais les gènes utilisés pour le faire sont très différents.

La première stratégie a pour but de transférer un gène codant pour une protéine sensible à la lumière qui convertit sa capture en signal cellulaire afin de rendre une certaine sensibilité visuelle. Certaines études utilisent la mélanopsine, qui sert à un sous-type de cellules ganglionnaires à médier le réflexe pupillaire et à régler notre horloge interne. En effet, la mélanopsine est capable de jouer ce double rôle comme photosenseur et médiateur de l'information lumineuse. La transduction, par un vecteur AAV2/8(Y733F), d'interneurones chez des souris qui ont perdu tous leurs photorécepteurs permet de rétablir un comportement d'évitement de la lumière chez ces souris et une réponse motrice à un environnement visuel changeant [57]. Un des problèmes avec cette approche est la faible sensibilité à la lumière et les faibles possibilités de répondre à différents niveaux de lumière (2 log) par rapport aux opsines de la couche externe qui réagissent à au moins 6 logarithmes de différentes intensités lumineuses. Une approche similaire avec des résultats très proches ont été obtenus avec un vecteur codant pour un canal bactérien « ChR2 » qui a aussi la caractéristique de capter la lumière et d'activer la cellule par son canal ionique. Mais cette activation est également dépendante d'une lumière intense. Deux essais cliniques sont en cours, mais aucun résultat n'est disponible pour l'instant (NCT02556736 et NCT03326336).

Pour étendre le champ de réponse des cellules, une deuxième stratégie propose un récepteur mixte dont la partie photosensible est composée d'une partie du récepteur de la mélanopsine et de la partie C-terminale de la protéine G mGluR6 de cellules bipolaires *ON* qui induit une transduction cellulaire [58]. L'avantage de cette technologie est que ce récepteur peut répondre à des intensités de lumière de l'ampleur de 6 log et que la sensibilité des cellules transduites correspond à celle des cônes. L'identification par le même groupe d'un promoteur spécifique pour les cellules bipolaires *ON* permettra de mettre en évidence si ce vecteur peut restaurer une fonction visuelle utile [59].

La troisième stratégie est d'utiliser des cônes dormants qui n'ont plus d'activité et qui persistent dans la rétine d'un certain nombre de patients [60]. Une approche prometteuse pour stimuler ces cônes, et très technologique, consiste à utiliser des bâtonnets d'or de différentes longueurs couplés à des anticorps qui reconnaissent le récepteur TRP (*temperature-sensitive transient receptor potential*). Le récepteur TRP est généralement exprimé sur des organes sensibles à la chaleur chez certains serpents et détecte les émissions dans l'infrarouge. Les nanoparticules d'or ont été conçues pour transmettre la chaleur aux TRP. Les chercheurs ont développé un rAAV codant pour un TRP modifié qui aura une grande affinité pour ces nanoparticules d'or, et le vecteur a été injecté chez des souris qui n'avaient plus que des cônes dormants après la disparition des bâtonnets. La stimulation des nanoparticules par une longueur d'onde spécifique (dépendante de la taille des bâtonnets d'or) stimule l'activité des cônes, qui transmettent un signal détectable dans le cortex de ces souris. Ces animaux peuvent développer un comportement en fonction du stimulus lumineux pour, par exemple, détecter quand de l'eau sera à disposition pour boire, montrant que cette approche de thérapie génique permet de répondre à des stimuli visuels. Cette technologie permettrait aussi de coupler une fonction résiduelle de la vision avec ce nouveau décodage de l'environnement qui superposerait les deux types d'informations pour en faire une seule image, comme chez les serpents [61].

ÉDITION DE GÈNES

L'approche la plus judicieuse d'un point de vue moléculaire est de modifier directement dans le génome la séquence qui mène à une pathologie, soit en la supprimant, dans le cas de maladies dominantes, soit en corrigeant la séquence. Le développement récent de la technologie CRISPR/Cas9 offre de nouvelles opportunités très prometteuses pour toutes ces stratégies, bien qu'avec différentes efficacités. Un ARN guide (ARNg) se complexe à la Cas9 qui doit aussi pouvoir se lier à une séquence, dite PAM, de trois nucléotides. Le challenge est de trouver une séquence PAM pas trop loin de la cible voulue et de pouvoir définir un ARNg qui permet de placer la Cas9 au bon endroit. Heureusement, différentes nucléases existent avec des affinités différentes pour des séquences PAM permettant de trouver le bon système CRISPR/Cas9 pour effectuer l'excision à l'endroit précis. La conséquence de la coupure du double brin d'ADN est un rattachement non homologue des deux brins (NHEJ) qui n'est pas précis et qui provoque une délétion ou une insertion dans la région de la coupure, ce qui souvent induit une délétion de la fonction du gène (fig. 34-2). Alternativement, une séquence peut être insérée par une intégration ciblée indépendante d'homologie [62] dans le site de la coupure si on co-administre une séquence thérapeutique. Ainsi, une séquence mutée peut être remplacée par une séquence saine. Nous donnerons quelques exemples caractéristiques de ces avancées, dont une approche d'édition de gène qui est déjà évaluée en clinique.

MUTATIONS DOMINANTES POUR LE GÈNE DE LA RHODOPSINE

Au moins six stratégies différentes sont en développement par des biotechs pour cibler les mutations dominantes de la rhodopsine [48]. Parmi celles-ci, deux approches différentes proposent l'utilisation de nucléases pour soit ne cibler que le gène muté (stratégie efficace seulement pour une mutation), soit inactiver les deux allèles endogènes (gène sain et muté) et délivrer en même temps un ADN complémentaire dont la séquence codante pour la rhodopsine est résistante à la nucléase. Pour cibler un allèle spécifique, la nucléase doit être dirigée sur la bonne séquence. Pour pouvoir désactiver l'allèle porteur de la mutation P23H dans le gène de la rhodopsine, Giannelli et al. ont utilisé deux vecteurs rAAV pour transférer d'une part la Cas9, et d'autre part les ARNg [63]. L'efficacité de ces constructions a d'abord été validée en électroporant dans la rétine des

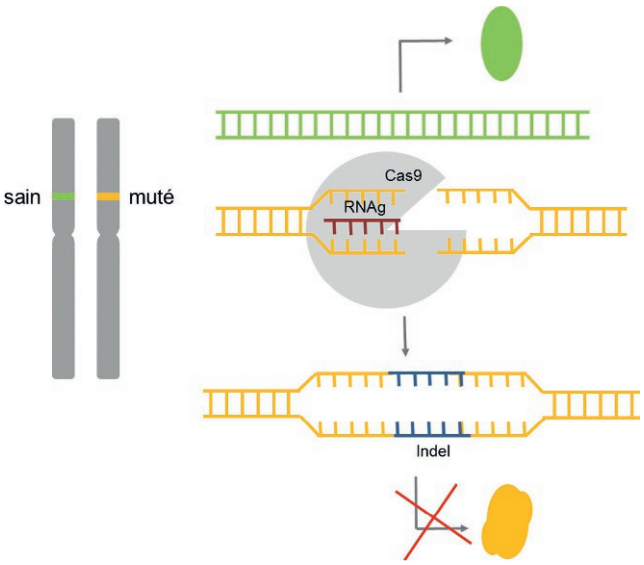


Fig. 34-2 ***L'édition d'une mutation dominante.*** Dans le cas de mutations dominantes (ici symbolisées par une bande jaune), la désactivation spécifique du gène muté peut être envisagée grâce à l'utilisation du système CRISPR/Cas9. Pour reconnaître la séquence à exciser, un ARN guide (ARNg) est synthétisé pour ne reconnaître que la séquence mutée. Cet ARNg contient aussi une séquence qui est reconnue par la nucléase Cas9 qui sera ainsi guidée sur la bonne localisation du brin d'ADN à couper. Comme le système de réparation dans les cellules post-mitotiques n'est pas efficace, il provoque des insertions ou des délétions (indel) qui changent ainsi le cadre de lecture et provoquent souvent l'arrêt de la transcription.

plasmides codant pour ces molécules. L'efficacité est haute avec une diminution de 42 % de l'allèle muté. Il ne reste donc plus qu'environ 8 % de l'allèle muté sur les 50 % de départ (l'autre allèle étant sain). Le traitement augmente d'environ 50 % la réponse de l'ERG (ondes A et B) et maintient la structure de la rétine 3 mois après l'édition de gène. La transposition de cette approche avec un vecteur rAAV est moins efficace, néanmoins avec une notable diminution d'environ 30 % de l'allèle muté. Aucune donnée physiologique ou morphologique n'est présentée.

Une autre approche est en développement et consiste à inactiver à la fois l'allèle sain et l'allèle porteur de la mutation, puis à transférer un transgène codant pour la rhodopsine qui n'est pas reconnu par l'ARNg et donc le système CRISPR/Cas9. Seul un résumé de ces études est disponible et suggère, à partir d'études faites sur des explants de rétine humaine, une efficacité de la délétion du gène de la rhodopsine et une expression de la protéine «synthétique». Cette stratégie est développée par EDITAS qui a déjà un vecteur en essai clinique pour une forme de l'amaurose congénitale de Leber de type 10 (ACL10, voir ci-dessous).

L'utilisation de l'édition de gènes pour traiter des formes dominantes de mutations du gène de la rhodopsine est prometteuse, mais il faut attendre des essais sur les grands animaux pour évaluer quelle technique est réalisable et sûre pour être testée dans un essai clinique.

RESTAURATION DE LA FONCTION DU GÈNE *CEP290* DANS L'ACL10 PAR LE SYSTÈME CRISPR/CAS9

L'ACL10 est une ciliopathie due à des mutations dans le gène *CEP290* qui provoquent la dysfonction du cilium des photorécepteurs ne permettant pas un bon échange de protéines entre le corps cellulaire et le segment externe qui assure la phototransduction. La mutation IVS26 est une des plus fréquentes mutations. Elle se trouve dans un intron du gène et crée ainsi un nouveau site d'épissage de l'ARNm et un codon stop provoquant une perte de la fonction du gène. Maeder et al. [64] ont créé un vecteur AAV2/5 (nommé EDIT-101) codant à la fois pour la Cas9 et pour deux ARNg, dont les séquences ciblent des sites de part et d'autre de la mutation IVS26. Sur plusieurs échantillons d'explants de rétine d'un patient, l'efficacité du vecteur se mesure par une correction de l'allèle porteur de la mutation de 16,6 % en moyenne. Comme la préservation de 10 % des cônes permet de maintenir une bonne acuité visuelle, cette efficacité correspond aux attentes thérapeutiques potentielles du vecteur. Chez la souris, in vivo, l'efficacité monte à environ 21 %. Afin de tester la sécurité d'emploi du vecteur et son efficacité dans une rétine riche en cônes, des primates non humains (*cynomolgus*) ont été injectés avec le même type de vecteur, mais avec deux ARNg complémentaires aux séquences de singe. Suivant la dose injectée, l'efficacité d'édition de la séquence de l'intron dans la macula peut monter jusqu'à 28 % + 20 (moyenne, SD). Concernant les effets indésirables, seulement une inflammation modérée a été observée chez les singes non immunosupprimés. Ces études précliniques ont ouvert la voie pour des applications chez le patient pour exciser la mutation IVS26, permettant au vecteur EDIT-101son évaluation actuelle en essai clinique de phase I/IIa (NCT03872479).

REMPLACEMENT DE SÉQUENCES MUTÉES PAR LA SÉQUENCE DU GÈNE SAIN AVEC UN SEUL VECTEUR

L'application la plus élégante du système CRISPR/Cas9 est le remplacement des nucléotides qui sont responsables de la pathologie (mutation) par les nucléotides qui assurent une séquence correcte du gène. Cette approche de «chirurgie moléculaire» a été appliquée avec succès dans un modèle de souris pour une mutation dans le gène *Gnat1* qui est impliqué dans le processus de la phototransduction des bâtonnets. Pour être sûr que cette approche est efficace, la souris *knockout* pour *Gnat1* a été croisée avec une souris *knockout* pour *Cpfl1* dont la fonction des cônes n'est plus active. Les souris double *knockout* résultantes $Gnat1^{-/-}$; $Cpfl1^{-/-}$ sont ainsi totalement aveugles, avec une perception lumineuse seulement à de très fortes intensités (fonction de GNAT2 qui supplée en partie la perte de GNAT1). En minimisant autant que possible la taille des séquences pour être contenues dans un rAAV, un vecteur codant à la fois pour la Cas9, deux ARNg et le fragment d'ADN nécessaire à la recombinaison a été produit et injecté sous la rétine de ces doubles mutants [65]. L'efficacité de la correction du gène est de 10 % en moyenne, ce qui permet de redonner une expression de GNAT1 dans certains bâtonnets (correspondant à 12,7 % de l'expression de la souris sauvage), de réactiver les cellules bipolaires et de restaurer une activité rétinienne. La sensibilité est augmentée de 4 logarithmes et l'acuité visuelle correspond environ à 60 % de celle des souris sauvages. Le pourcentage de cellules corrigées pourrait paraître faible, mais lorsque ces expériences sont comparées à des souris qui ont subi une approche de thérapie génique d'augmentation de gène (approche «classique»), la même efficacité est observée au niveau de l'activité rétinienne et de l'acuité visuelle. Ces résultats révèlent la grande pertinence de l'approche d'édition de gène et cette technologie sera certainement développée pour d'autres gènes cibles dans les prochaines années.

Bien que l'application de l'édition de gène par CRISPR/Cas9 soit une innovation récente qui a valu le prix Nobel 2020 à Emmanuelle Charpentier et Jennifer A. Doudna, elle n'est déjà plus restreinte à des études en laboratoire et est déjà en essais

cliniques dans de nombreuses pathologies grâce à des effets prometteurs obtenus sur différents modèles animaux [66, 67].

Conclusion

Ces dix dernières années ont vu un développement remarquable d'une grande diversité d'approches de thérapie génique pour traiter de multiples formes de dégénérescences rétiniennes héréditaires. Le premier médicament de thérapie génique a été approuvé en 2017 pour traiter l'amaurose congénitale de Leber de type 2 en ciblant l'épithélium pigmentaire. Même si nous ne connaissons pas encore la durée de l'action bénéfique de ce médicament, celui-ci permet déjà de prolonger de manière très significative (d'au moins 3 ans) la vision d'enfants qui auront ainsi une meilleure qualité de vie et une meilleure intégration sociale. Cette percée est très encourageante pour le développement des vecteurs qui ciblent les photorécepteurs et autres neurones de la rétine (pour l'approche optogénétique). Avec les différents essais cliniques en cours, nous devrions savoir ces prochaines années quels sont les vecteurs efficaces qui serviront de modèles de développement et quels sont les points à améliorer pour augmenter l'efficience de cette technologie qui n'a pas fini de nous surprendre et qui pourra enfin proposer une thérapie pour certaines maladies jusqu'à présent incurables.

34.2. Thérapie génique non virale

F. Behar-Cohen

Pourquoi développer des méthodes de thérapies géniques non virales ?

Les thérapies géniques qui utilisent des virus pour transfecter les cellules ont démontré une efficacité et ont apporté la preuve de concept que la thérapie génique peut être utilisée en clinique pour traiter des maladies héréditaires oculaires. Cependant, à ce jour, l'injection sous rétinienne des AAV reste requise pour obtenir une efficacité optimale de transfection des cellules de l'épithélium pigmentaire (EP) ou des photorécepteurs (fig. 34-3). Les complications de ce type d'injection comprennent un trou maculaire, un décollement de la rétine, des décollements choroïdiens, une hypotonie et des déchirures rétiniennes [68–72]. De plus, la zone rétinienne transduite est restreinte à la zone décollée, ce qui limite le bénéfice du traitement à cette zone [72]. À ce jour, l'administration intravitréenne d'AAV a été utilisée dans un nombre limité d'essais cliniques, notamment pour la neuropathie optique héréditaire de Leber (LHON), pour laquelle les photorécepteurs ne sont pas la cible principale (NCT03293524), ou dans des essais évaluant des approches optogénétiques pour transformer des cellules rétiniennes naïves à la lumière en cellules photosensibles (NCT02556736 ; NCT03326336).

Les vecteurs AAV ont par ailleurs une capacité de chargement limitée à environ 4,7 kb (kilobases) d'ADN, ce qui empêche le conditionnement efficace de transgènes de grande taille dans les particules AAV [73]. Des stratégies visant à surmonter la capacité limitée des AAV sont en cours d'élaboration ; elles consistent à répartir les grands transgènes dans plusieurs vecteurs AAV distincts [74].

L'expression à long terme et l'efficacité chez les patients restent des questions ouvertes. Bien que les essais avec Luxturna® aient rapporté des données d'efficacité encourageantes à long terme, d'autres études avec des vecteurs AAV2-RPE65 similaires ont indiqué une progression de la dégénérescence rétinienne malgré l'augmentation du gène [75, 76].

En outre, si l'expression du transgène à long terme est nécessaire pour le remplacement de gènes dans le traitement des maladies héréditaires, on peut s'interroger sur la pertinence d'une expression prolongée, sans capacité de régulation de l'expression, quand il s'agit de produire des protéines thérapeutiques dans le traitement des maladies multifactorielles comme la DMLA.

Enfin, les thérapies géniques virales posent des problèmes économiques majeurs. Les procédés de fabrication des vecteurs viraux recombinants ayant encore un rendement trop faible, les coûts de production sont exorbitants [77]. Il est donc urgent de trouver des méthodes de fabrication plus efficaces [78]. Une fois sur le marché, ces traitements représentent un fardeau économique pour les systèmes de santé et soulèvent des questions sur le remboursement et l'accès des patients aux traitements [79].

Pour toutes ces raisons, les alternatives aux vecteurs viraux font l'objet de recherche active. Les molécules d'acides nucléiques nues peuvent parfois être utilisées, en particulier quand il s'agit de petites molécules comme les oligonucléotides. Mais quand il s'agit de transfecter des molécules comme de l'ADN, des méthodes sont requises pour permettre leur pénétration intracellulaire. Les vecteurs non viraux offrent une grande flexibilité, un excellent profil de sécurité (moins immunogène et risque moindre de mutagenèse insertionnelle que les virus), une plus grande capacité de chargement, la possibilité d'une administration répétée, et sont plus facilement produits à grande échelle. Leur coût est en général considérablement réduit. Ils ont été délaissés pendant des années parce que réputés comme moins efficaces que les vecteurs viraux, mais avec les avancées technologiques récentes, des produits efficaces semblent émerger. À ce jour, aucun produit n'est approuvé pour le traitement des maladies oculaires.

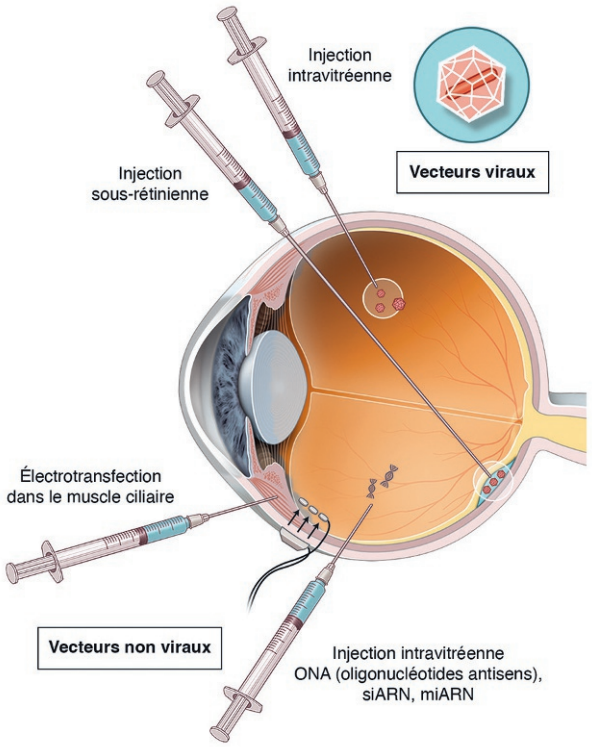


Fig. 34-3 ***Sites d'injections de thérapies géniques virales et non virales.***
AON : oligonucléotides antisens ; miARN : micro-ARN ; siARN : petits ARN interférents.
Source : Cyrille Martinet.

Méthodes chimiques

Parmi les méthodes de vectorisation chimique, les formulations à base de lipides [80, 81], de polymères [82], de particules physiques [83] ou de peptides pénétrant dans les cellules et fonctionnalisés ont été les plus étudiés (fig. 34-4). Les lipides cationiques sont utilisés de façon courante en recherche préclinique, mais leur toxicité ne permet pas leur transposition clinique. Nous ne détaillerons pas les nombreux travaux menés sur ces systèmes dans des modèles de pathologie oculaire, mais résumerons uniquement les programmes de développement clinique les plus avancés.

Bien que des travaux précliniques aient démontré que les nanoparticules d'ADN permettent la transduction des cellules rétiniennes, aucun essai clinique n'a été initié, principalement en raison d'une transduction faible et/ou de courte durée de ces particules [84, 85]. Le programme le plus avancé dans ce domaine est la nanoparticule (NP) d'ADN développée par Copernicus Therapeutics qui comprend un ADN plasmidique unique compacté avec un peptide lysine 30-mer substitué par du polyéthylène glycol (PEG) de 10 kDa (CK30PEG) qui utilise le processus d'endocytose dépendant des nucléoles pour atteindre rapidement le noyau [86]. Lorsqu'elles sont délivrées dans l'espace sous-rétinien, ces NP d'ADN compactes ciblent les photorécepteurs et les cellules de l'EP sans toxicité significative et avec une persistance jusqu'à 2 ans chez la souris [87, 88]. Les NP de CK30PEG ont également permis une amélioration histologique et fonctionnelle dans plusieurs modèles murins, notamment les modèles Rds+/-, Rho-/- et P23H de dystrophie rétinienne, le modèle Rpe65-/- LCA et le modèle Abca4-/- de la maladie de Stargardt (examinés dans [89]). Il est important de noter que les NP ont démontré qu'elles pouvaient transduire la rétine et l'EP même lorsqu'elles étaient administrées par injection intravitréenne chez des primates non humains, ce qui représente un avantage considérable par rapport aux vecteurs AAV qui, jusqu'à présent, n'ont pas réussi à traiter la rétine en dehors de la zone d'injection sous-rétinienne [90]. N'ayant pratiquement aucune limitation de charge, ces NP d'ADN pourraient devenir une alternative pour la thérapie de remplacement de gènes oculaires, en particulier pour les gènes trop volumineux pour les vecteurs AAV, à condition que l'expression à long terme soit prouvée chez les grands animaux.

Méthodes physiques

Le transfert de gènes avec de l'ADN plasmidique nu est peu efficace en raison d'une absorption cellulaire limitée et d'une mauvaise importation nucléaire, ce qui entraîne une expression génique faible et transitoire (voir fig. 34-4). Des méthodes physiques ont été développées pour améliorer l'entrée de l'ADN dans les cellules oculaires, comme l'iontophorèse [91, 92], la balistique [93], l'électrotransfection [94], la magnétofection [95], la sonoporation [96] et l'optoporation [97]. Parmi elles, l'électrotransfection ou électrotransfert d'ADN plasmidique pour l'administration de gènes dans l'œil est la plus prometteuse, avec un premier essai clinique en cours, offrant de nouvelles possibilités de traitement des maladies menaçant la vue.

L'électrotransfection, également connue sous le nom d'électroporation ou d'électroperméabilisation, consiste à appliquer un champ électrique externe local et court à la cellule pour modifier transitoirement la perméabilité de la membrane cellulaire, faciliter la pénétration de l'ADN plasmidique nu et favoriser son trafic intracellulaire par électrophorèse [98]. La démonstration du transfert très efficace d'ADN plasmidique in vivo a été rapportée pour la première fois dans les fibres musculaires squelettiques permettant une expression soutenue du transgène pendant au moins 9 mois, avec des niveaux jusqu'à 100 fois

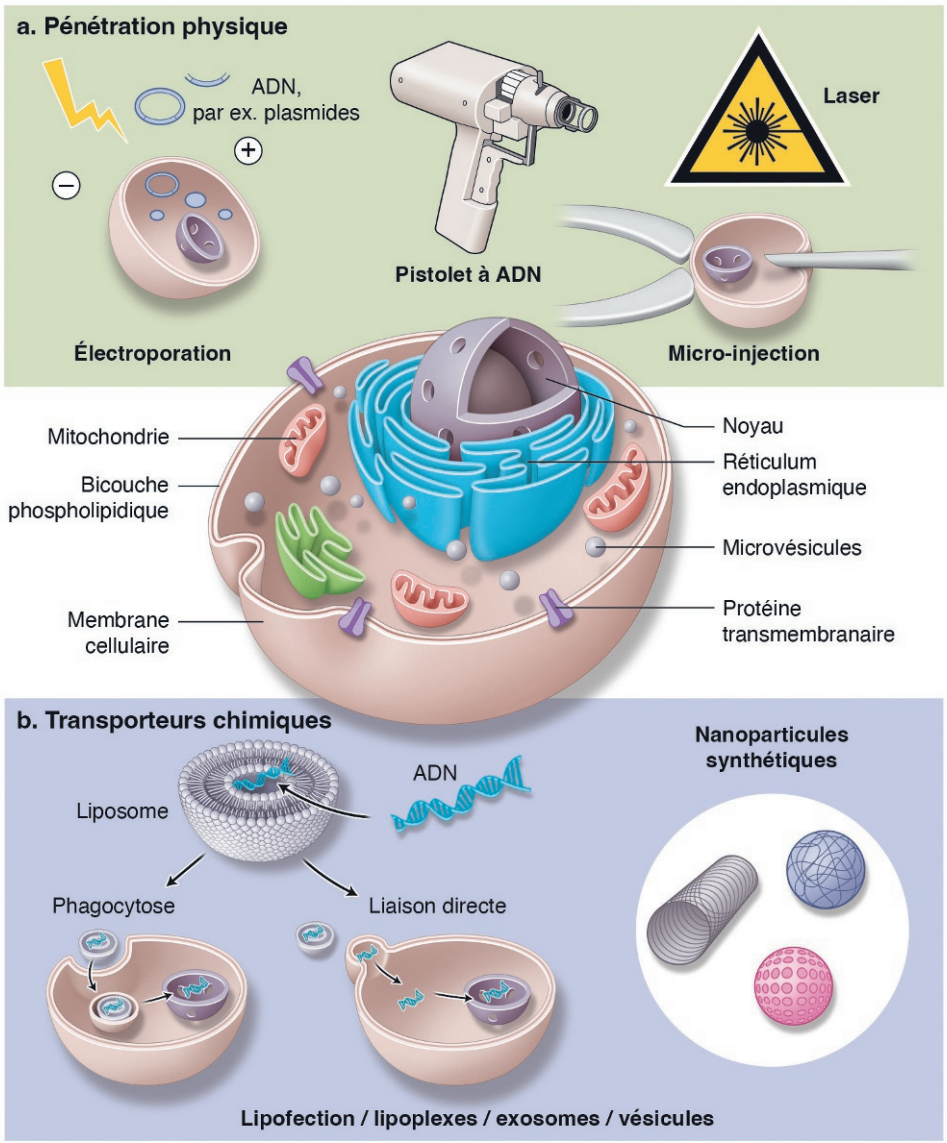


Fig. 34-4 ***Résumé des méthodes de thérapies géniques non virales.***
Source : Cyrille Martinet; d'après : Gantenbein B, Tang S, Guerrero J, et al. Non-viral gene delivery methods for bone and joints Front Bioeng Biotechnol 2020.

supérieurs à ceux obtenus par simple injection d'ADN plasmidique. Par la suite, l'électroporation in vivo a été appliquée avec succès à une variété de tissus, ce qui a donné lieu à environ 90 essais cliniques (examinés dans [99, 100]). Dans l'œil, l'électroporation d'ADN plasmidique a été appliquée pour transfecter des cellules rétiniennes. L'électrotransfection après injection sous-rétinienne de plasmides nus a permis une transduction assez efficace de la neurorétine lorsqu'elle a été appliquée à des rongeurs nouveau-nés [101], et de l'EP et, dans une moindre mesure, des photorécepteurs lorsqu'elle a été réalisée chez des animaux adultes [102, 103]. Lorsque l'injection sous-rétinienne et l'électroporation ont été appliquées au modèle de rat du Royal College of Surgeons (RCS), une augmentation de la survie des photorécepteurs a été obtenue en utilisant la transfection du gène du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) dans l'EP. De même, l'injection d'un plasmide soluble codant pour le récepteur 1 du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (sFlt-1) dans l'espace suprachoroïdien, suivie d'une électrotransfection, a permis la transduction des cellules de la choroïde et de l'EP, et potentiellement des photorécepteurs, ce qui a entraîné une inhibition significative de néovaisseaux induits par le laser dans un modèle préclinique de DMLA exsudative [104]. L'électroporation après l'injection intravitréenne d'ADN a permis la transfection des cellules ganglionnaires de la rétine de rats adultes [105]. Enfin, la délivrance de plasmides d'expression d'ADN à l'endothélium cornéen a été démontrée après injection de plasmides dans la chambre antérieure et électroporation [106]. Bien qu'elles aient été couronnées de succès dans des contextes précliniques, ces approches nécessitent une chirurgie assez invasive pour placer des microélectrodes afin de produire un champ électrique localisé à proximité des cellules ciblées, ce qui rend difficile leur transposition à l'homme.

L'électrotransfection du muscle ciliaire oculaire est plus prometteuse, car elle peut servir à l'expression et la sécrétion intraoculaires élevées et durables de protéines thérapeutiques (voir fig. 34-3) [107]. Situé au carrefour entre les segments oculaires antérieur et postérieur, le muscle ciliaire est facilement accessible et se prête à l'électrotransfert de gènes pour le traitement des maladies des segments antérieur et postérieur. À l'aide d'une électrode de contact à plaque externe positionnée sur la surface oculaire et d'une électrode cathodique à aiguille insérée dans le muscle ciliaire, le muscle a été transfecté efficacement sur des modèles animaux des rats adultes [108] et des lapins [109], avec une expression de protéines jusqu'à 9 mois avec un plasmide

codant pour une forme monomérique du récepteur soluble humain du TNF-alpha de type I (hTNFR-Is) [110]. Les niveaux de protéines intraoculaires sont également corrélés à la dose de plasmide et à la surface du muscle transfecté, ce qui permet d'adapter le régime de traitement à la réponse clinique. Cette méthode non virale a été utilisée pour délivrer des plasmides codant pour différentes protéines thérapeutiques, notamment les protéines hTNFR-Is, le facteur neurotrophique GDNF [111], le récepteur soluble du VEGF-1 (sFlt-1) [112] ou la transferrine [113]. Pour chaque protéine testée, des concentrations thérapeutiques ont été atteintes permettant la préservation de la rétine dans des modèles animaux malades d'uvéite, de rétinite pigmentaire, d'œdème maculaire ou de dégénérescence rétinienne.

Sur la base de ces résultats, Eyevensys (Paris) fait passer cette technologie au stade du développement clinique avec la fabrication d'un dispositif oculaire [114] en se fondant sur des mesures d'imagerie par résonance magnétique (IRM) des caractéristiques du muscle ciliaire, qui montrent que l'épaisseur de la sclère, la distance entre la cornée et le muscle ciliaire et la longueur du muscle ciliaire sont assez stables dans les différents groupes de patients [109].

L'uvéite non infectieuse a été choisie comme première indication pour valider cliniquement cette plateforme technologique. Le TNF a été reconnu comme un acteur majeur dans l'induction et le maintien de l'inflammation intraoculaire et dans la mort des cellules rétiniennes [115], et l'adalimumab systémique (Humira®), un anticorps monoclonal anti-TNF entièrement humanisé, a récemment été approuvé pour le traitement de l'uvéite [116]. Mais le traitement anti-TNF systémique expose les patients à des effets indésirables potentiellement graves, tels que des risques accrus de malignité [117]. L'administration intraoculaire prolongée de protéines anti-TNF par électrotransfection de plasmides dans les muscles intraciliaires pourrait être une alternative plus sûre. L'électroporation de pVAX2.hTNFR-Is/mIgG1, un plasmide codant pour le récepteur soluble p55 du TNF-α humain lié au domaine Fc d'une IgG1 murine, a réduit les médiateurs pro-inflammatoires intraoculaires et la gravité de l'uvéite dans des modèles d'uvéite chez le rat [108, 118, 119]. Un essai clinique de phase I/II à doses croissantes évaluant l'innocuité, la tolérabilité et l'activité clinique de cette nouvelle thérapie génique chez des patients souffrant d'uvéite sévère est actuellement en cours au Royaume-Uni, en France et aux États-Unis (NCT03308045). L'électrotransfert de plasmides dans le muscle ciliaire est proposé comme une alternative à l'injection intravitréenne répétée de protéines thérapeutiques pour le traitement des troubles rétiniens sans limitation de la taille des protéines. Afin d'affiner les niveaux et la durée de l'expression ultérieure du transgène en fonction des besoins spécifiques des divers troubles rétiniens, le protocole d'impulsion utilisé pour la délivrance des plasmides peut être adapté à chaque application thérapeutique.

Défis futurs pour les approches de vectorisation non virale d'ADN

Une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans la pénétration l'ADN plasmidique est nécessaire. Des résultats récents suggèrent que l'endocytose pourrait être impliquée dans l'absorption et le transport intracellulaire de l'ADN plasmidique électrotransfecté [120, 121]. Les approches qui amélioreraient l'endocytose des vecteurs d'administration de gènes pourraient accroître l'efficacité de l'électrotransfection. En outre, le fait de retarder l'échappement endosomal pourrait offrir une meilleure protection de l'ADN plasmidique nu contre la dégradation par les endonucléases dans le cytosol [122].

L'amélioration continue de l'ingénierie des plasmides est également essentielle pour surmonter les limites de l'expression à long terme associées à l'administration non virale de gènes. L'ajout d'un échafaudage/région d'attachement à la matrice (S/MAR) permet non seulement de maintenir les plasmides sous forme d'épisomes réplicatifs, mais aussi d'éviter le silençage épigénétique en ancrant la séquence du transgène à des séquences régulatrices dans l'hétérochromatine, ce qui maintient le vecteur dans un état transcriptionnellement actif, et pendant une période prolongée dans l'EP et les photorécepteurs [123]. Les futures générations d'ADN plasmidique permettront la combinaison de plusieurs transgènes dans un seul vecteur ; par exemple, un candidat médicament idéal pour l'œdème maculaire pourrait combiner des gènes anti-angiogéniques, antifibrotiques, anti-inflammatoires et neuroprotecteurs.

Oligonucléotides

Les oligonucléotides antisens (AON), les petits ARN interférents (ARNsi) ou les micro-ARN (miARN) sont très prometteurs pour les thérapies oculaires. Il convient de noter que le premier oligonucléotide antisens dont la commercialisation a été approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) était destiné au traitement de la rétinite à cytomégalovirus : le fomivirsen (Vitravène®). Depuis, ProQR Therapeutic va de l'avant avec QR-110 (sepofarsen), un oligonucléotide antisens visant à rétablir l'épissage correct chez les patients LCA10 présentant une mutation ponctuelle du gène de la ciliopathie, la protéine centrosomale 290 (CEP290). Les résultats préliminaires d'une étude de phase I/II n'ont fait état d'aucun effet indésirable grave après l'injection répétée tous les 3 mois d'AON (NCT03140969). L'acuité visuelle s'est même améliorée à 3 mois, avec une différence de 26 lettres entre les yeux traités et non traités, ce qui a incité la société à prévoir un essai pivot de phase II/III en 2019 [123]. Des résultats de sécurité encourageants similaires ont été rapportés avec des siRNA ciblant le gène *RT801* ou la caspase-2 (QPI-1007) dans la DMLA [124] ou la neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NAION) et le glaucome, respectivement. Avec une compréhension toujours plus grande des pathologies, le nombre de candidats va continuer à augmenter.

Conclusion

Bien que la voie réglementaire pour le développement de vecteurs non viraux soit compliquée par l'association d'un produit de thérapie génique et d'un dispositif médical (c'est-à-dire un générateur d'impulsions/électrodes, des liposomes), le nombre croissant de ces produits combinant médicament et dispositif permettra d'établir des lignes directrices qui faciliteront le développement et l'évaluation par les organismes de réglementation [125].

Il ne fait aucun doute que les thérapies géniques vont bientôt élargir l'arsenal thérapeutique pour les maladies oculaire. Dans le même temps, de nouvelles cibles sont identifiées. Dans les maladies multifactorielles non monogéniques, de nombreuses voies impliquant de multiples protéines régulatrices solubles sont impliquées. Il est très peu probable qu'une seule protéine thérapeutique suffise à contrôler les maladies chroniques à long terme. La flexibilité du système d'administration des gènes et la possibilité de combiner les thérapies, ainsi que les biomarqueurs pour une médecine personnalisée, sont les voies d'avenir.

34.3. Thérapie génique des maladies du segment antérieur

S. Poinard, P. Gain, G. Thuret

Introduction

La facilité d'observation de l'œil, son accessibilité, ainsi que sa segmentation et son privilège immunologique constituent autant d'avantages pour le développement de procédés de thérapies géniques. Leurs premières applications ciblent naturellement des dystrophies rétiniennes bien caractérisées sur le plan génétique, sans solution thérapeutique et cécitantes.

À l'inverse, les pathologies du segment antérieur (exception faite des glaucomes) provoquent des baisses moins profondes d'acuité visuelle, et peuvent bénéficier de nombreuses voies thérapeutiques peu invasives (topique, sous-conjonctivale, intrastromale, intracamérulaire). Pour la cornée en particulier, les greffes apportent une solution aux stades avancés de pathologies variées avec un taux de succès certes variable, mais souvent bon ou très bon. Ces pathologies n'ont donc pas été les cibles privilégiées de la thérapie génique.

Pourtant, les approches thérapeutiques conventionnelles (pharmacologiques ou chirurgicales) ont la plupart du temps une action transitoire et suspensive nécessitant des administrations répétées car elles ne s'attaquent le plus souvent pas aux causes de la pathologie. Pour les greffes, le nombre de donneurs augmente beaucoup moins vite que le nombre de patients à traiter et la pénurie s'aggrave lentement mais sûrement au niveau mondial. Enfin, de nombreuses pathologies cornéennes altèrent la qualité de vie sans pour autant justifier les risques d'une transplantation cornéenne.

Tous ces facteurs justifient un regain d'intérêt pour les médicaments de thérapies innovantes (MTI) dont ceux de thérapie génique, d'autant que, comme pour les pathologies rétiniennes, la connaissance de la physiopathologie des atteintes du segment antérieur ne cesse de s'améliorer et permet de définir des cibles thérapeutiques potentielles.

Concernant les applications cliniques, nous avons interrogé les registres en ligne : https://www.clinicaltrialsregister.eu et https://beta.clinicaltrials.gov avec les mots clés *«gene therapy» AND «ophthalmology»*.

Voies d'administration

La voie d'administration est conditionnée par la durée de la libération du médicament (conventionnel ou MTI), la cible à atteindre, les barrières oculaires à franchir et l'observance du patient. Les voies peuvent être combinées entre elles s'il faut cibler plusieurs types cellulaires.

Voie topique

La voie topique représente une des principales voies d'administration des thérapeutiques en ophtalmologie pour son caractère non invasif et la possibilité d'une administration par le patient lui-même. Cependant, la faible capacité de stockage du réservoir conjonctival et la présence de barrières statiques (film lacrymal, lipophilie et hydrophilie variables des couches cornéennes, jonctions serrées intercellulaires) ou dynamiques (clignement palpébral, flux lacrymal, renouvellement de l'humeur aqueuse) limitent la capacité de délivrance de cette voie. Celle-ci pourrait être envisagée lorsqu'il s'agit de cibler des cellules de la surface oculaire en utilisant des vecteurs adaptés dérivés de virus ayant un tropisme pour les épithéliums oculaires ou en utilisant des adjuvants physiques. La nature des agents physiques utilisés peut être électrique (iontophorèse), mécanique (ultrasons), électromagnétique (par laser femtoseconde encore appelée photo- ou opto-poration). La iontophorèse agit selon plusieurs mécanismes : création de courants fluidiques par modification du potentiel membranaire, création de pores cellulaires (électroporation), migration directe selon le champ électrique [126, 127]. Les ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) utilisent des ondes acoustiques de forte de pression pour dilater les gaz physiologiques piégés dans les tissus et générer un nuage de bulles de cavitation avec la possibilité de limiter l'échauffement tissulaire (cavitation dite mécanique). En fonction des paramètres utilisés, le nuage pourra être stabilisé pour générer des microcourants (régime de cavitation stable) ou se collaber, à l'origine d'ondes de choc liées à l'implosion des bulles pouvant

léser transitoirement des membranes ou des jonctions cellulaires (sonoporation) [128]. Les lasers femtosecondes génèrent une cavitation par la création d'un plasma grâce à des impulsions ultracourtes (10–15 secondes). Le collapsus de ces bulles permet la création de pores dans les cellules. Cet effet photoacoustique peut être catalysé par l'activation de nanoparticules de carbone [129, 130]. Les adjuvants peuvent aussi être chimiques et la composition ou la taille de ces vecteurs est vaste, depuis les macromolécules liposomales et les dendrimères jusqu'aux nanoparticules d'or [131].

VOIE SOUS-CONJONCTIVALE

La voie sous-conjonctivale sous anesthésie topique augmente la capacité de stockage du médicament, utilise préférentiellement la diffusion sclérale et évite le flux lacrymal. Il est facile d'injecter dans les quatre quadrants pour imprégner l'ensemble du chorion conjonctival. Cette voie pourrait permettre de cibler certaines pathologies conjonctivales fibrosantes par exemple, ou les affections limbiques : néovascularisation cornéenne et rejet de greffe [132].

VOIE INTRASTROMALE CORNÉENNE

La voie intrastromale (en utilisant des aiguilles Luer-Lock 30 G ou 34 G) contourne les barrières superficielles antérieures, mais ne permet d'injecter qu'un volume faible (de l'ordre de 150 µl au maximum) ; cependant, il est possible de réaliser plusieurs injections dans les différents quadrants [133]. L'œdème est rapidement résorbé si l'endothélium cornéen est sain. Astucieusement, il est possible de créer, grâce au laser femtoseconde, une poche dans le stroma cornéen pour permettre de délivrer le vecteur de manière plus contrôlée que les injections à l'aiguille [134].

VOIE INTRACAMÉRULAIRE

La voie intracamérulaire permet une administration au plus près de l'endothélium cornéen, de la cristalloïde antérieure et du trabéculum. Bien que les barrières soient ainsi contournées, le renouvellement de l'humeur aqueuse, intégralement obtenu en 2 à 3 heures, limite le temps de contact et la demi-vie du médicament. De plus, les mouvements de vection de l'humeur aqueuse diffusent le médicament à l'ensemble des constituants du segment antérieur et soulèvent la question du choix du bon vecteur pour ne cibler que le type cellulaire souhaité [135]. Par ailleurs, l'élimination dans la circulation générale expose théoriquement à un risque d'effet indésirable systémique.

Cibles thérapeutiques potentielles

PROCESSUS FIBROSANTS CONJONCTIVAUX ET CORNÉENS

La cicatrisation normale est caractérisée par un équilibre entre synthèse et dépôts de constituants matriciels (fibres de collagènes, fibres élastiques et glycoprotéines) d'une part, et leurs remodelages d'autre part. Un déséquilibre au profit de leur accumulation intervient dans le processus de fibrose quel que soit l'organe concerné : foie, poumon, rein, peau, œil, etc. [136].

La cellule clé impliquée dans le processus de fibrose est le myofibroblaste dont l'origine peut varier : transition épithélio-mésenchymateuse, fibroblaste résident, fibrocyte sanguin. Son activité est médiée par la voie canonique du *transforming growth factor*-β TGF-β/SMAD en interaction avec les voies des *bone morphogenic proteins* (BMP) ou de proliférateurs de peroxisomes (PPARγ). La cascade moléculaire qui découle de la stimulation du récepteur TGFβ active, selon ses isoformes directement ou par l'intermédiaire de MAP kinase (p42/44 ERK, c-Jun N-terminal kinase, p38), des molécules de type SMAD. Cette activation dépend d'une phosphorylation dont le site modulera son activité. La modulation peut aussi provenir de l'activation d'autres voies de signalisation impliquant les SMAD : BMP, PPAR. Par ailleurs, selon le sous-type de molécules SMAD, le système est facilitateur ou inhibiteur de gènes de la fibrose (modulation des enzymes métalloprotéases, promotion de la transition épithélio-mésenchymateuse, etc.) [137].

Les protéines qui composent ces différentes voies de signalisation sont autant de cibles pour la thérapie génique : Smad7, récepteur de TGF-β, PPARγ, BMP7, Decorine [137–141]. Les modèles expérimentaux utilisés pour réaliser les preuves de concepts de thérapie génique sont essentiellement des cultures in vitro de cellules humaines (kératocyte, kératinocyte de la peau, cellules endothéliales vasculaires, cellules épithéliales limbiques) et des modèles de fibrose cornéenne ou conjonctivale in vivo chez le lapin ou la souris. Les premières indications médicales visées sont les fibroses conjonctivales et cornéennes après brûlures chimiques, la fibrose conjonctivale de certaines bulles de filtrations dans les chirurgies du glaucome, les *haze*s cornéens après photoablation laser (photokératectomie réfractive ou thérapeutique, LASIK). Les vecteurs utilisés sont principalement viraux, même si des particules d'or ou des hydrogels chargés positivement sont aussi explorés. Le mode d'action repose dans la plupart des cas sur l'apport d'un gène capable de produire une protéine inhibitrice de la voie du TGFβ (Smad7, Decorine, PPARγ, BMP7) ; toutefois, l'extinction épigénétique de cette voie par l'emploi de petits ARN interférents (siRNA, siSPARC) a été décrite [142]. La voie d'administration envisagée est majoritairement la voie topique, mais les voies sous-conjonctivales et intrastromales sont possibles. À ce jour, l'étape de l'essai clinique n'a pas encore été franchie, ni celle de l'industrialisation de ces POC.

DYSTROPHIE ENDOTHÉLIALE CORNÉENNE DE FUCHS

Des anomalies descemétiques sont présentes chez 4 à 11 % des adultes (des « gouttes » ou « guttae »), compatibles avec le diagnostic d'une dystrophie endothéliale cornéenne de Fuchs, avec une prédominance féminine et des grandes variations de prévalence selon la région du monde [143, 144]. Une proportion de ces patients, difficile à estimer, a une vision qui se dégrade spontanément ou après chirurgie de la cataracte, et ces patients atteignent un stade où une greffe de cornée devient nécessaire.

Chez les Caucasiens, dans 70 % des cas, cette affection provient d'une anomalie génétique de type répétition de triplet de nucléotides, comme c'est le cas pour la dystrophie myotonique de Steinert ou encore la chorée de Huntington. La répétition concerne les nucléotides CTG du gène *TCF4* (un facteur de transcription) et produit des transcrits (ARN messagers [ARNm]) s'accumulant dans le noyau cellulaire devenant néfastes pour la transcription d'autres gènes impliqués dans la survie cellulaire

[145]. La dystrophie de Fuchs représente la première indication de greffe de cornée au monde, depuis l'essor des greffes lamellaires postérieures [146, 147]. Les stades modérés, ne relevant en théorie pas d'une greffe, peuvent néanmoins altérer la qualité visuelle lorsque la densité des verrucosités, les « guttae » (fig. 34-5), de la membrane de Descemet devient importante et responsable d'aberrations optiques ainsi que de phénomènes de diffusion de la lumière [148]. Le contexte de pénurie mondiale de greffons cornéens et l'absence de traitements, étiologiques ou préventifs, conduisent à envisager un traitement par la thérapie génique pour la réparation de l'anomalie causale. Deux stratégies différentes sont d'ores et déjà explorées.

THÉRAPIE PAR ARN POUR L'EXTINCTION GÉNIQUE (*GENE SILENCING*)

Les ARNm toxiques peuvent être désactivés par l'apport de séquences ARN complémentaires sous forme de simples brins, alors appelés oligonucléotides anti-sens (ASO), ou doubles brins comme les petits ARN interférents (*small interfering RNA*). Les premiers se lient directement avec la cible d'intérêt, puis sont dégradés par une enzyme endogène à la cellule, la RNAse. Les seconds nécessitent l'intervention d'un complexe protéique cytoplasmique (RISC) qui assure la séparation du double brin et la fusion du brin antisens avec la cible, puis leur dégradation [149]. La preuve de concept de l'utilisation des ASO dans la forme à répétition de triplet nucléotidique du gène *TCF4* de la dystrophie de Fuchs a été établie sur culture de cellules endothéliales humaines [150]. Le développement clinique est engagé à travers un essai de phase 1 *« Fuchs focus »* afin d'évaluer le profil de sécurité de ce traitement chez des patients à un stade avancé en attente de greffe (NCT05052554). La société biotechnologique ProQR Therapeutics (Leyde, Pays-Bas) est en charge du développement de la molécule et un brevet (10760076) a été déposé. Parallèlement, l'utilisation d'ARNsi est à un stade de développement préclinique [144] avec l'existence d'un autre brevet (20210139894).

Si la preuve in vitro d'un effet moléculaire a été établie pour ces deux types d'ARN thérapeutiques, ainsi que la bonne délivrance in vivo sur modèle murin, l'efficacité finale sur le phénotype clinique de la maladie chez l'homme reste à démontrer [151].

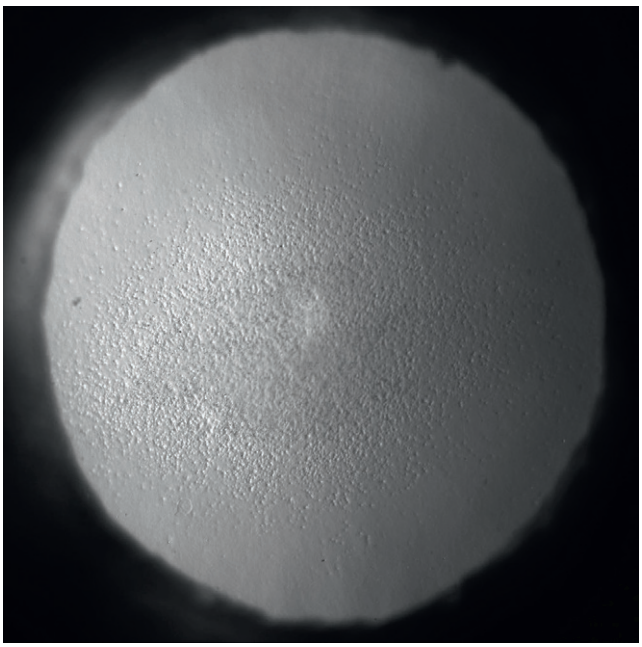


Fig. 34-5 ***Image en rétro-illumination des innombrables « gouttes » d'une dystrophie endothéliale cornéenne de Fuchs.***

MODIFICATION LOCALISÉE DE SÉQUENCE GÉNOMIQUE PAR CISEAUX MOLÉCULAIRES (*GENE EDITING*)

L'extinction génique décrite ci-avant paraît particulièrement adaptée aux maladies à répétition nucléotidique, mais cette approche nécessite une administration répétée du traitement pour éteindre la production permanente d'ARNm toxiques. Il semblerait donc logique de traiter plus radicalement la cause à l'origine de la dérégulation : la mutation génétique causale. La découverte du mécanisme naturel des bactéries pour lutter contre l'intégration d'ADN de virus bactériophages marque le développement de ciseaux moléculaires CRISPR-Cas9 pour l'édition du génome (prix Nobel de chimie 2020, Emmanuelle Charpentier et Jennifer Doudna). Cet outil se présente sous la forme d'une protéine Cas9 capable de couper l'ADN double brin du génome pour supprimer (*knock-out*) ou insérer (*knock-in*) une séquence. Cette protéine est accompagnée d'un ARN guide (gARN) permettant de reconnaître précisément les séquences d'ADN à cibler.

L'application de cette technologique à la maladie de Fuchs concerne aussi bien les formes impliquant le gène *TCF4* [146] que les formes précoces (très rares) caractérisées par une mutation du gène du collagène 8 (*COLVIII2a*) [147], respectivement sur lignées cellulaires et modèle murin. Les effets à long terme ne sont pas encore connus. Les développements cliniques et industriels ne sont pas publics.

DYSTROPHIES STROMALES HÉRÉDITAIRES

Les dystrophies stromales et épithéliostromales héréditaires sont un groupe hétérogène de pathologies qui associe à un phénotype clinique et histologique, des anomalies génétiques de mieux en mieux caractérisées, comme en témoigne l'évolution de la classification commune d'experts internationaux, *International commitee for classification of corneal dystrophies* (IC3D), de 2008, révisée en 2015 (tableau 34-4).

Parmi ces affections, les dystrophies stromales sont une cible d'intérêt pour la thérapie génique. Elles peuvent survenir tôt dans la vie de l'individu (de la première à la troisième décennie), avec une altération significative de la qualité de vie bien avant le stade de la greffe de cornée, surtout celles qui provoquent des ulcérations épithéliales récidivantes. Du fait de la profondeur des lésions, elles ne sont pas toujours accessibles à un traitement par photokératectomie thérapeutique et les récidives après traitement (excimer ou greffe) sont de toute façon fréquentes.

Les dystrophies épithéliostromales liées à des mutations du *TGFβI* (locus 5q31 ; anciennement appelé *BIGH3*) sont les plus fréquentes et les mieux caractérisées. Ce gène est responsable de la synthèse d'une protéine appelée kérato-épithéline produite par l'épithélium cornéen, seule couche de cellules non concernée par les kératoplasties, expliquant ainsi les récidives postopératoires. Cette protéine est impliquée dans les phénomènes d'adhérence cellulaire aux collagènes de la matrice extracellulaire et sert de ligand à des intégrines. En fonction du codon concerné par la mutation et du type d'acide aminé généré par la nouvelle séquence mutée, l'expression phénotypique est cliniquement différente, expliquant que plusieurs dystrophies aient été décrites. Les interactions épithéliostromales responsables de

Tableau 34-4 – Principales dystrophies cornéennes antérieures avec atteinte génétique caractérisée (adapté de Weiss et al. [152]).

Dystrophies	Catégorie IC3D	Transmission	Gène	Locus	Cellules concernées
Épithéliales et sous-épithéliales					
De la membrane basale (Cogan)	1	AD	Sporadique ou *TGFBI*	5q31	Épithéliales
Meesmann	1	AD	*KRT3* ou *KRT12*	12q13, 17q12	Épithéliale
Gélatineuse en goutte	1	AR	*TACSTD2*	1p32	Épithéliales ?
Épithéliostromales liées au *TGFBI*					
Stromales antérieures (Rheis-Bücklers, Thiel-Behnke)	1	AD	*TGFBI*	5q31 codon R555Q G623D	Épithéliales
Grillagée de type 1	1	AD	*TGFBI*	5q31 codon R124C	Épithéliales
Granulaire de type 1 classique (Groenouw I)	1	AD	*TGFBI*	5q31 codon R555W	Épithéliales
Granulaire de type 1 variante superficielle	1	AD	*TGFBI*	5q31 codon R124L	Épithéliales
Granulaire de type 2 (Avellino)	1	AD	*TGFBI*	5q31 codon R124H	Épithéliales
Stromales					
Granulaire maculaire (Groenouw II)	1	AR	*CHST6*	16q22	?
Cristalline (Schnyder)	1	AD	*UBIAD1*	1p36	?
Congénitale stromale (Turpin)	1	AD	*Decorine*	12q21.33	?
Dystrophie moucheté (Francois-Neetens)	1	AD	*PIP5K3*	2q34	?

AD : autosomique dominante ; AR : autosomique récessive ; CHST6 : *carbohydrate sulfotransferase 6* ; KRT : cytokératine ; PIP5K3 : phosphatidylinositol 4-phosphate 5-kinase 3 ; TACSTD2 : transducteur de signal calcique associé aux tumeurs 2 ; TGFBI : *transforming growth factor beta-induced* ; UBIAD1 : *UbiA prenyltransferase domain containing 1*.
La catégorie 1 de l'ICD3 est celle des mutations les mieux caractérisées.

la forme des dépôts intrastromaux caractéristiques de chaque mutation (lignes grillagées, dépôts granulaires, dépôts étoilés, etc.) ne sont pas encore connues, mais de subtiles modifications de la protéine modifient des propriétés biochimiques, altèrent sa solubilité et favorisent le dépôt du *TGFβI* [153].

À ce jour, 74 mutations du gène *TGFβI* sont associées au dépôt de protéines amyloïdes et amorphes dans les dystrophies cornéennes liées au *TGFβI*. Dit autrement, ce seul gène impliqué dans plusieurs affections en fait une cible de choix pour la thérapie génique. L'efficacité de l'ARNsi délivré par liposomes pour le traitement de la dystrophie grillagée de type 1 a pu être prouvée in vitro sur cultures de cellules limbiques [154]. Par ailleurs, l'édition génique par CRISPR-Cas9 (*knock in*) a été expérimentée pour la dystrophie granulaire type 2 sur culture de kératocytes [155]. De la même manière, ces deux techniques ont pu être appliquées à d'autres dystrophies comme celle de Meesmann, où les mutations des filaments intermédiaires du cytosquelette (cytokératine) désorganisent l'épithélium sous forme de kystes [156, 157]. Jusqu'à présent, nous n'avons pas retrouvé d'essai clinique, ni de développement industriel dans ces pathologies (fig. 34-6).

TRABÉCULUM

Le glaucome est la deuxième cause de cécité dans le monde après la cataracte. L'augmentation de la pression intraoculaire est un des principaux facteurs de risque à l'origine de cette neuropathie optique. Le trabéculum, qui participe à la résorption de l'humeur aqueuse et donc à l'équilibre tensionnel oculaire, se caractérise par un maillage constitué par un réseau de matrice extracellulaire spécialisée et de cellules endothéliales trabéculaires. Son remodelage au profit de la fibrose est à l'origine d'une mauvaise filtration, de manière isolée dans le glaucome primitif à angle ouvert ou associée à différents mécanismes (encombrement, fermeture de l'angle, inflammation) dans les glaucomes secondaires. Assurer une bonne filtration trabéculaire est un des objectifs de la thérapie génique dans le glaucome.

Les cibles géniques explorées sont notamment les enzymes impliquées dans le remodelage trabéculaire comme les métalloprotéases matricielles (MMP3) ou les cellules endothéliales trabéculaires dotées d'une activité contractile et modulant l'ouverture des mailles. Cette activité est médiée par la dynamique du cytosquelette d'actine dont la voie de signalisation Rho-GTPase est un acteur majeur. Son inhibition via des ARNsi ou des activations géniques d'enzyme font l'objet d'une recherche intense [158, 159]. Si les vecteurs de type lentivirus semblent cibler avec une certaine spécificité la cellule endothéliale trabéculaire [160], l'utilisation d'autres vecteurs viraux comme l'AAV (virus adéno-associé) pourrait concerner d'autres constituants du segment antérieur (cellule épithéliale ciliaire, cellule endothéliale de cornée) et entraîner des perturbations de leur homéostasie, à l'origine d'effets indésirables comme le cas rapporté d'un œdème cornéen après inactivation enzymatique de la voie Rho sur modèles murins et simiens [135].

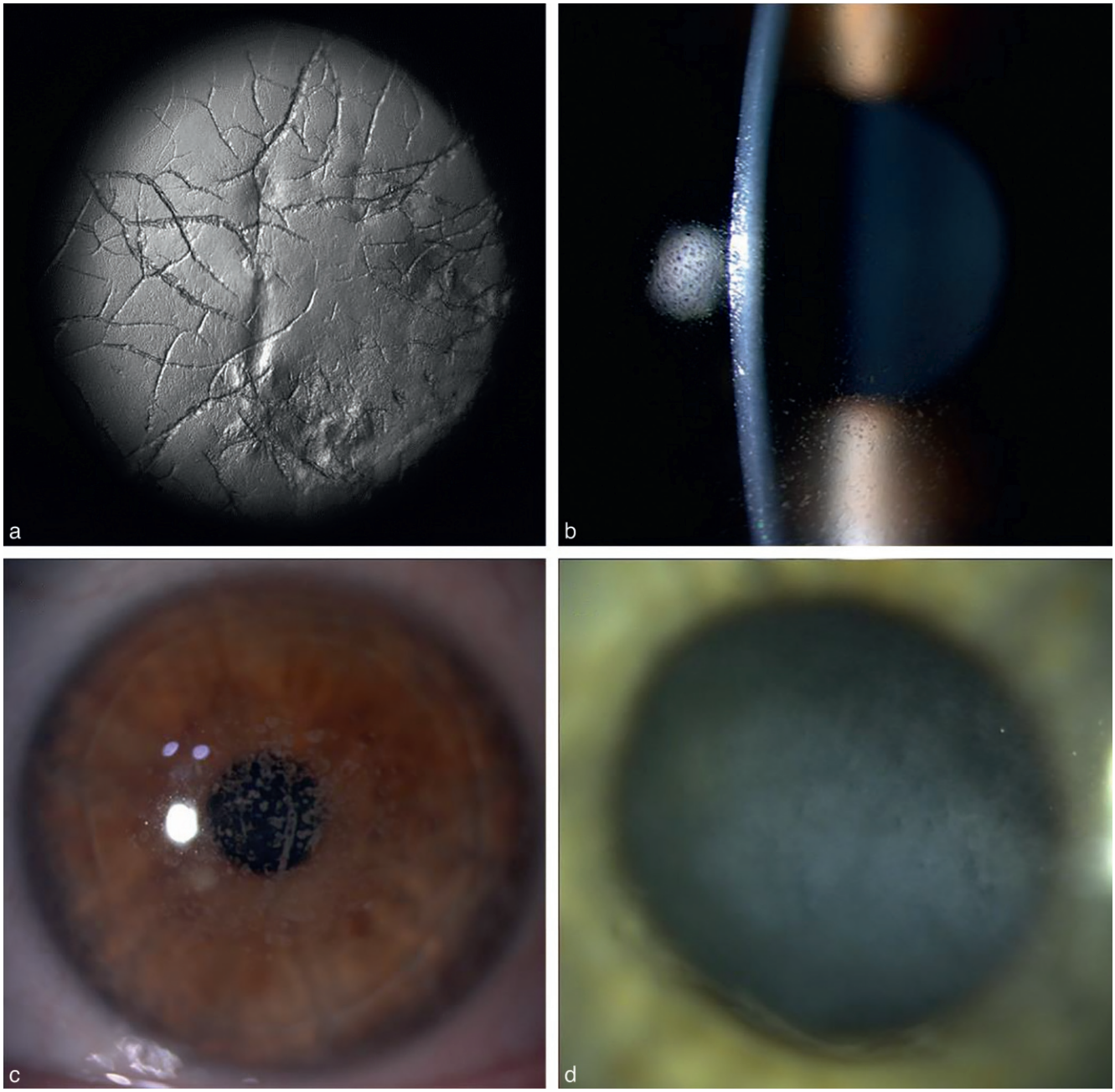


Fig. 34-6 ***Exemples de dystrophie dont l'origine génétique est bien caractérisée.***
a. Dystrophie grillagée, vue en rétro-illumination. **b.** Dystrophie de Meesmann. **c.** Dystrophie granulaire de type 1. **d.** Dystrophie stromale antérieure de Thiel Behnke.

Augmentation de la survie de greffons modifiés ex vivo

La cornée est le tissu le plus greffé au monde. Bien que nous assistions à l'essor des greffes lamellaires depuis une quinzaine d'années, les greffes transfixiantes gardent leurs intérêts pour certaines indications ou conditions anatomiques. Il n'existe pas encore en France de traçabilité exhaustive sur le type de greffes réalisées, mais 42 % des cornées délivrées dans le monde par les banques américaines concernaient des greffes transfixiantes en 2019 [161]. Le risque de rejet pour cette technique est estimé autour 30 % à 10 ans, avec de grandes disparités selon les facteurs de risque associés [162, 163]. La réaction immunitaire détruit à chaque épisode une partie des cellules endothéliales et écourte la durée de vie du greffon. Les patients présentant un antécédent de rejet, une indication de regreffe, une néovascularisation profonde a fortiori supérieure à deux quadrants, et/ou une étiologie infectieuse/inflammatoire sont à haut risque de rejet. Les stratégies de prévention ou de traitement du rejet dans cette population nécessitent une immunosuppression forte, le plus souvent par une voie d'administration systémique et des molécules avec un index thérapeutique étroit entre efficacité et effets indésirables sévères.

La cornée est cependant le seul tissu qui peut être conservé plusieurs semaines en organoculture et cette spécificité pourrait permettre l'application d'une thérapie génique ex vivo avant transplantation en vue de prolonger sa durée de vie. Les études réalisées sur ce sujet visent à apporter au greffon une production

de protéines modulant la réponse immunitaire du lymphocyte T chez l'hôte et donc à rétablir un privilège immunologique local. Il s'agit de cytokines de type interleukine 10 [164–166] et interleukine 12 [167], ou d'inhibiteurs du «*checkpoint*» immunitaire *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4* [CTLA4] [168], *programmed death-ligand 1* [PDL1] [169]. La robustesse de ces greffons génétiquement modifiés pourrait aussi être renforcée par l'intégration de gènes produisant des facteurs anti-apoptotiques comme p35 ou Bcl-xL [170, 171]. Les premières applications thérapeutiques n'ont pas encore été effectuées.

Kératite herpétique récidivante

L'herpès représente la première cause de cécité d'origine virale dans le monde. Les lésions cornéennes sont liées à la virulence du pathogène, mais aussi à la réaction immunitaire mise en jeu lors du processus de défense de l'œil. Cela peut aboutir à la constitution d'une opacité stromale cicatricielle avec un risque de récurrence, y compris après transplantation cornéenne étant donné l'établissement de réservoirs viraux dans le ganglion trigéminal.

La tolérance immunitaire cornéenne pourrait être rétablie par l'apport de gènes produisant des facteurs anti-angiogéniques [172] ou anti-inflammatoires [173, 174]. Quant à l'éradication du génome viral pour éliminer définitivement les récurrences, elle fait l'objet d'un essai clinique de phase 1 utilisant la technologie CRISPR/Cas9 en Chine [175] (NCT04560790, BDgene Technology Co., Ltd., Shanghai, Chine).

Insuffisance limbique

La cornée est dotée d'un épithélium non kératinisé de type malpighien dont la régénération est assurée principalement par la présence de cellules souches limbiques. Leur destruction, quel qu'en soit le mécanisme (mécanique, chimique, inflammatoire, génétique), peut mener à un tableau clinique d'insuffisance limbique associant ulcération, néovascularisation voire «conjonctivalisation» de la surface cornéenne.

Le gène *Pax6* est une cause majeure de l'engagement de la cellule souche limbique dans un processus de différenciation épithéliale. Ouyang H. et al. montrent même qu'il est possible de transdifférencier des cellules souches de la peau en un phénotype limbique et de les greffer sur un modèle de lapin d'insuffisance limbique [176]. En clinique, l'aniridie congénitale impliquant *Pax6* peut montrer des signes d'insuffisance limbique, et souligne le caractère essentiel de ce gène et la faisabilité de cette approche pour la thérapie génique de certaines anomalies du segment antérieur [177]. En France, l'équipe d'Éric Gabison (Fondation Rothschild) développe un modèle de pathologie du développement impliquant le gène *TP63* qui résume les anomalies majeures du développement de l'épithélium cornéen et cutané. Ce modèle extrême pourra servir à évaluer diverses stratégies de thérapie génique à destiné cornéenne (NCT02896387).

34.4. Thérapie génique pour les neuropathies optiques héréditaires

C. Vignal Clermont

Neuropathies optiques héréditaires

Les neuropathies optiques héréditaires (NOH) sont des maladies rares, avec une prévalence d'environ 1/10000 habitants. Elles forment un groupe hétérogène génétiquement et sont secondaires à des mutations de l'ADN mitochondrial (chef de file : la NOH de Leber) et de l'ADN nucléaire (chef de file : l'atrophie optique dominante ou maladie de Kjer liée dans 70 % des cas à une mutation du gène *OPA1*). Tous les gènes identifiés actuellement codent pour des protéines impliquées dans la régulation des fonctions mitochondriales, et les NOH sont donc qualifiées de maladies mitochondriales, quel que soit leur mode de transmission. L'atteinte du nerf optique est indolore, le plus souvent bilatérale, isolée, et affecte préférentiellement la vision centrale sous la dépendance des cellules ganglionnaires rétiniennes (CGR) avec un axone de petit calibre ; ces cellules qui ont le moins de réserve mitochondriale sont localisées au niveau du faisceau interpapillomaculaire [178, 179].

Neuropathie optique héréditaire de Leber

La NOH de Leber (NOHL), liée très majoritairement à une mutation ponctuelle de l'ADN mitochondrial, avec comme conséquence un dysfonctionnement du complexe 1 de la chaîne respiratoire mitochondriale, est la seule NOH concernée actuellement par la thérapie génique. Elle est transmise par les femmes et se traduit par une baisse visuelle bilatérale profonde, indolore, séquentielle (3/4) et d'évolution rapidement progressive, le plus souvent chez un homme jeune. Elle aboutit à une cécité légale dans un délai inférieur à un an dans la majorité des cas, avec cependant conservation du champ visuel périphérique ;

des récupérations spontanées variables surviennent dans moins de 20 % des cas. L'examen du fond d'œil oriente le diagnostic quand il retrouve des papilles un peu saillantes, hyperhémiées, avec des dilatations des capillaires péripapillaires – les télangiectasies – associées à une majoration de la tortuosité vasculaire.

Le traitement doit toujours comporter une prise en charge basse vision [180]. L'idébénone, analogue du coenzyme Q10, qui favorise le transfert des électrons au niveau du complexe 1 de la chaîne respiratoire mitochondriale défaillante dans la NOHL, a bénéficié d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne en 2015, puis d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) permettant une délivrance hospitalière en France pour les patients NOHL [181]. À partir du 31 janvier 2022, la mise à disposition d'Amizal® en remplacement de la spécialité Mnesis® (idébénone), qui n'est plus disponible en autorisation d'accès compassionnel, a été validée par l'ANSM. Il existe un autre dosage d'idébénone : Raxone® 150 mg, comprimés pelliculés, qui dispose d'une AMM en Europe.

Thérapie génique

L'évolution rapide et séquentielle de la maladie, l'accès facile aux structures oculaires par injection intravitréenne et le privilège immun relatif de l'œil font de la NOHL un bon candidat à la thérapie génique ; les essais thérapeutiques ne concernent que les patients porteurs de la mutation ponctuelle du gène mitochondrial ND4 m.11778G>A, qui représente 70 % des NOHL, dont le pronostic visuel est très sévère, avec des récupérations souvent limitées et chez seulement 10 % des patients [182].

Trois équipes ont actuellement publié sur la thérapie génique dans la NOHL et, dans la mesure où il n'est actuellement pas possible d'insérer directement un gène dans la mitochondrie, tous les produits utilisent la technique d'« expression allotopique optimisée ». Celle-ci consiste à insérer dans le noyau de la cellule ganglionnaire rétinienne, par voie intravitréenne et à l'aide d'un vecteur viral non réplicatif, le plus souvent un adénovirus, un brin d'ADN complémentaire comportant la version saine du gène *ND4* associée à une ou deux séquences d'adressage mitochondrial. Une fois dans le noyau de la cellule ganglionnaire, l'ADN est transcrit en ARN messager qui rentre dans le cytoplasme avec la séquence d'adressage mitochondrial. C'est au voisinage des polysomes de cette cellule que la protéine ND4 est synthétisée et pénètre dans la mitochondrie, restaurant la production d'adénosine triphosphate (ATP) au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale (fig. 34-7).

Après avoir établi une preuve de ce concept par des études sur modèle murin en 2008, le premier essai clinique de thérapie génique par lénadogène nolparvovec a débuté en France en 2014 et inclus 15 patients adultes atteints de NOHL avec la mutation m.11778G>A dans le gène *ND4* [183]. Il a montré une bonne tolérance et une bonne sécurité du produit et permis la sélection de la dose thérapeutique.

Les essais de phase 3 s'adressaient à des patients de plus de 15 ans, atteints depuis moins de 6 mois (39 patients, étude RESCUE) et un an (37 patients, étude REVERSE) [184]. Ces essais randomisés multicentriques, internationaux, en double aveugle avec injection de thérapie génique dans un œil et simulée dans l'autre, ont mis en évidence une évolution identique dans les deux yeux avec un taux de patients « répondeurs » (définis par l'amélioration d'au moins 15 lettres ETDRS d'au moins un œil par rapport à l'acuité la plus basse) de 71 % dans l'étude RESCUE et 76 % pour l'étude REVERSE 2 ans après l'injection. L'acuité visuelle finale reste cependant limitée et l'injection n'a pas empêché la baisse visuelle initiale chez les patients injectés très tôt (RESCUE), mais la comparaison avec l'histoire naturelle de la maladie met en évidence une efficacité modeste de ce traitement [185, 186]. L'effet indésirable le plus fréquent (74 % RESCUE et 92 % REVERSE) est l'inflammation intraoculaire, contrôlée par la corticothérapie prescrite actuellement de manière systématique pendant un mois.

Une étude chez des primates non humains injectés dans un œil a détecté et quantifié l'ADN du vecteur thérapeutique dans les deux yeux et les deux nerfs optiques, indiquant la possibilité d'un transfert interoculaire du matériel thérapeutique [187]. La dernière étude

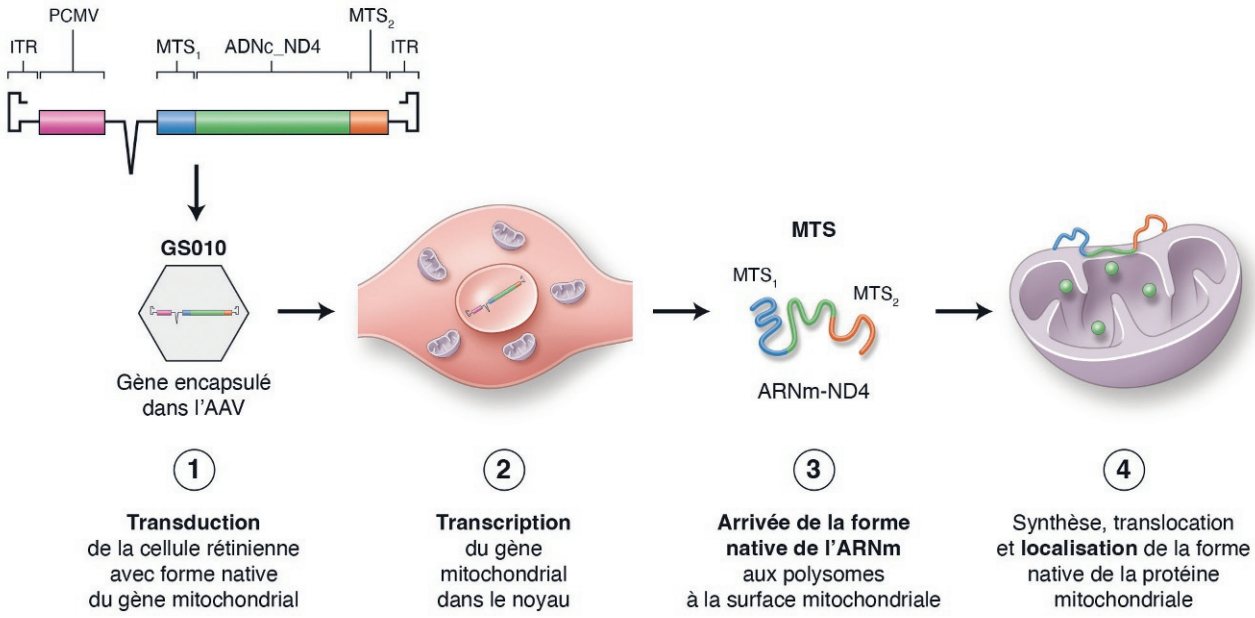


Fig. 34-7 ***Expression allotopique optimisée du gène ND4.***
Cette technique est la seule qui permette aux protéines mitochondriales d'être transférées activement dans la mitochondrie pour restaurer la production d'énergie.
AAV : *adeno-associated virus* ; ADNc : ADN complémentaire ; ITR : *inverted terminal repeat* ; MTS : *mitochondrial targeting sequence* (séquence d'adressage mitochondrial).
Source : Cyrille Martinet.

comparant de manière prospective et masquée chez 98 patients les résultats d'une injection unilatérale et d'un traitement bilatéral suggère un effet dose. Le lénadogène nolparvovec GS010 est désormais accessible auprès de la firme GenSight Biologics dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel sous le nom de Lumevoq (GS010)® 1×10^{12} génomes de vecteur (vg)/ml, suspension injectable.

Une thérapie génique très similaire a été développée en Chine où des patients, adultes et enfants, ont été traités unilatéralement avec des résultats identiques, en particulier une évolution bilatérale de l'acuité visuelle [188].

Enfin, la publication des résultats d'une étude portant sur un troisième médicament développé aux États-Unis, combinant escalade de dose et patients adultes à des stades différents de la maladie, est attendue pour 2023 ; les premières communications montrent, comme dans les cas précédents, une bonne sécurité du produit et qu'une injection précoce n'empêche pas la baisse visuelle initiale [189].

Conclusion

Les études de thérapie génique dans la neuropathie optique héréditaire de Leber ouvrent des perspectives nouvelles, mais les mécanismes neurodégénératifs des neuropathies héréditaires sont encore incomplètement connus et, pour majorer l'effet de la thérapie génique, des promoteurs spécifiques qui contrôlent l'expression du gène thérapeutique dans le tissu pourraient être optimisés pour le sous-type de cellule ganglionnaire pathologique. De plus, le développement de l'édition de gènes grâce au système CRISPR-Cas et de la thérapie par cellules souches pourrait révolutionner le traitement des maladies du nerf optique en raison de l'accès facile aux structures oculaires et au privilège immun relatif de l'œil.

34.5. Thérapie génique des maladies rétiniennes

G. Le Meur, M. Weber

Les principes de la thérapie génique

La thérapie génique est une stratégie thérapeutique innovante qui consiste à transférer du matériel génétique pour traiter une maladie. Elle vise à corriger une fonction moléculaire déficiente ou à inactiver l'expression toxique d'une protéine, ou à faire exprimer par les cellules cibles un gène thérapeutique.

Bien que le concept de « thérapie génique » ait été évoqué pour la première fois par Clyde E. Keeler en 1947 – mais réellement démontré par le prix Nobel Joshua Lederberg en 1963 –, il a fallu attendre 1990 pour qu'un premier essai clinique humain par thérapie génique pour traiter une immunodéficience sévère et rare voie le jour outre-Atlantique.

Depuis, cinq médicaments de thérapie génique ont déjà obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe : Glybera® (2012), pour le traitement des déficits héréditaires en lipoprotéine lipase ; Strimvelis® (2016), pour le traitement des déficits immunitaires combinées sévères dus à un déficit en adénosine désaminase (cas des « enfants bulles ») ; Kymriah® et Yescarta® (2018), deux traitements par CAR-T (*chimeric antigenic receptor T*) pour le traitement de lymphome diffus à grandes cellules B ; Luxturna® (2018) pour traiter des amauroses congénitales de Leber ou des rétinopathies pigmentaires sévères précoces liées à une mutation du gène *RPE65*. Zinteglo®, qui avait obtenu une AMM européenne pour le traitement de la béta-thalassémie, a été retiré du marché et n'a plus d'autorisation en Europe.

De très nombreux essais cliniques de thérapie génique sont en cours pour des pathologies oculaires, notamment rétiniennes, à côté de maladies d'autres organes. La grande majorité des essais cliniques concernent des cancers de différents organes.

L'apport du gène peut suivre plusieurs stratégies distinctes [190] : supplémentation, inactivation, inactivation et supplémentation, compensation, thérapie génique « pharmacologique » et, pour ce qui concerne l'œil, l'optogénétique.

La *supplémentation* (apport du gène défaillant) est particulièrement adaptée pour les maladies héréditaires à transmission récessive (fig. 34-8).

La *correction et l'inactivation* d'un gène pathogène sont plus pertinents en cas de maladie héréditaire à transmission dominante, ce que les Anglo-Saxons appellent le *« gene-editing »* (édition de gènes) (fig. 34-9). Cette stratégie s'appuie sur différentes approches :

- soit la modification de l'ADN, par l'intermédiaire d'endonucléases comme CRISPR/Cas9 (voir fig. 34-9) qui sont de véritables enzyme-ciseaux pouvant couper une séquence d'ADN, mécanisme physiologique par lequel les bactéries se défendent d'une deuxième agression virale – la découverte a été faite en 2012 par Emmanuelle Charpentier et Jennifer Doudna, depuis lauréates du prix Nobel de médecine (2020). Il existe par ailleurs d'autres endonucléases permettant du *gene editing* : méganucléases (MN), *zinc finger nucleases* (ZFN) et *transcription activator-like effector nucleases* (TALEN) ;
- soit modification de l'ARN par des oligonucléotides antisens, des si-RNA (*small interfering RNA*, ou ARNsi), du saut d'exon (*Exon skipping*) ou des ribozymes. Ces stratégies permettent de traiter des mutations dominantes négatives comme les mutations de la rhodopsine, des mutations de l'exon 13 dans USH2A ou des mutations de grands gènes. Les avantages de ces stratégies « ARN » sont de permettre une modulation de l'effet voire un arrêt de l'effet ; les inconvénients de ces stratégies résident dans la nécessité de répéter le traitement.

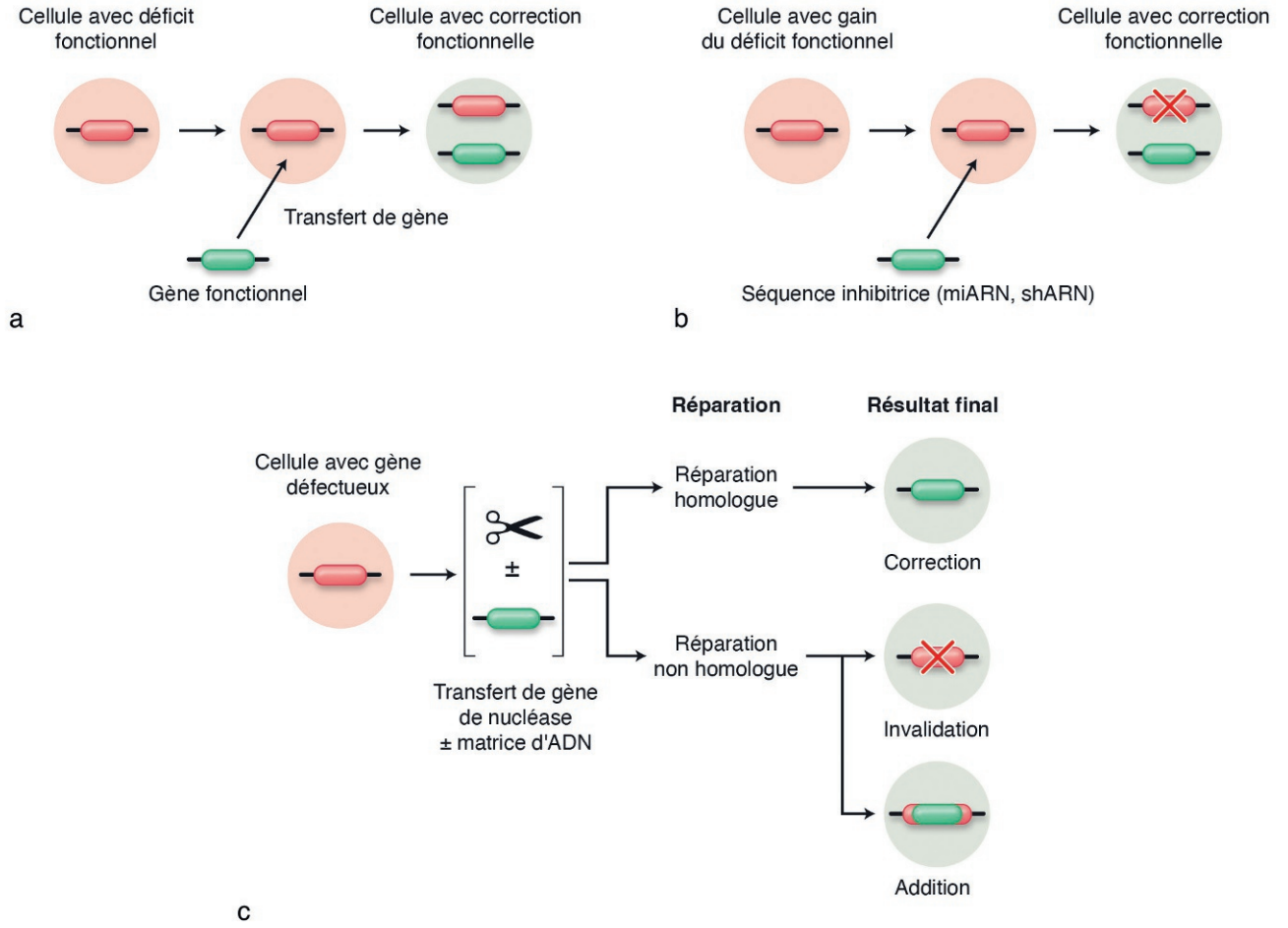


Fig. 34-8 ***Différentes stratégies de thérapie génique.***
a. Thérapie génique de supplémentation. **b.** Thérapie d'inactivation. **c.** Édition génétique (*gene editing*).
Source : Cyrille Martinet.

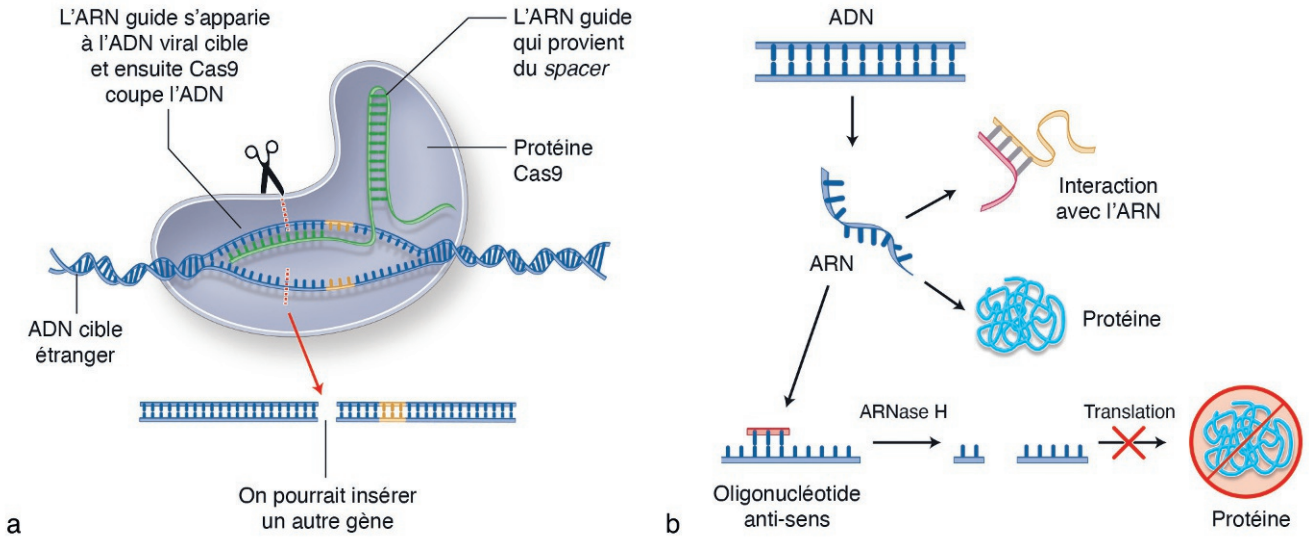


Fig. 34-9 ***Gene editing par CRISPR/cas9 (a) dont la cible est l'ADN ou par oligonucléotide anti-sens (b) dont la cible est l'ARN.***
Source : Cyrille Martinet.

La *compensation* correspond, elle, à l'apport d'un gène différent de celui qui est déficient afin de compenser la perte fonctionnelle. Cette approche est particulièrement adaptée si le gène malade n'est pas connu, ou si la maladie est à un stade avancé. En effet, le transfert de gènes thérapeutiques n'a de sens que si les cellules ciblées sont encore présentes et fonctionnelles dans l'organe altéré. La compensation permet ainsi d'apporter des gènes favorisant l'expression de protéines (facteurs de croissance, facteurs neuroprotecteurs, facteur de modification génétique – Nr2e3, CRX, etc.) ayant un rôle protecteur sur les cellules environnantes.

L'optogénétique est une approche de compensation dont l'objectif est de faire exprimer par d'autres cellules rétiniennes que les photorécepteurs habituellement impliqués (cellules bipolaires, cellules ganglionnaires, cônes dormants) des protéines photosensibles à même de restaurer une certaine transduction du signal lumineux en signal électrique. Une autre approche compensatrice consiste à reprogrammer des cellules gliales de la rétine afin de stimuler la régénération rétinienne [191].

Enfin, la *thérapie génique «pharmacologique»* consiste à faire exprimer par les cellules de l'organisme une protéine thérapeutique, telle qu'un facteur neuroprotecteur, un anti-VEGF, etc. Mais c'est également cette approche qui peut être utilisée pour traiter par immunothérapie des cancers par des vaccins à ADN.

Le principe de la thérapie génique à ADN (supplémentation, «pharmacologique», optogénétique) est d'avoir une efficacité prolongée voire définitive après une seule administration. Cet effet durable est par exemple retrouvé sur les bénéfices fonctionnels conservés à 5 ans dans les études de phases II et III avec le voretigene neparvovec. Pour autant, il n'est pas possible à ce jour d'affirmer que ce traitement demeure bénéfique indéfiniment ; à la différence des stratégies à ARN (oligonucléotides anti-sens, saut d'exon, ribozyme, ARNsi), pour lesquelles il conviendra de répéter les traitements.

La thérapie génique repose sur des gènes d'intérêt, mais aussi sur leurs vecteurs.

L'œil, un organe cible idéal pour la thérapie génique

De petite taille, l'œil peut être traité par de fortes concentrations de vecteurs délivrées dans un petit volume. Clos et isolé du reste de l'organisme par la barrière hématorétinienne, l'œil est immunoprivilégié, ce qui permet de limiter la dissémination du vecteur et la réaction immunologique qu'il pourrait induire. Constituée de cellules post-mitotiques ne se divisant pas, la rétine permet une expression du gène sur le long terme sans risque d'intégration accidentelle mutagène, en cas de division cellulaire [192]. La transparence des milieux qui l'entourent rend la rétine accessible à de multiples examens fonctionnels et d'imagerie non invasive, et permet de suivre la dissémination et l'activité du gène transfecté.

Voies d'administration des thérapies géniques

Concernant les thérapies géniques ophtalmologiques, il s'agit de stratégie in vivo, le traitement étant injecté directement au niveau de l'œil, à la différence de la stratégie in vitro, dans laquelle les cellules du patient sont prélevées, modifiées in vitro, puis réinjectées dans l'organe cible, comme dans le traitement des «enfants bulles».

Le nerf optique est accessible à une injection intravitréenne.

Les voies d'administration pour traiter la rétine (fig. 34-10) sont diverses :

- l'injection sous-rétinienne par voie de vitrectomie est une procédure chirurgicale. Elle est cependant préférée actuellement à la voie intravitréenne car la transduction du gène thérapeutique y est très supérieure, du moins pour traiter des maladies qui touchent l'épithélium pigmentaire (EP) ou les photorécepteurs [193]. L'injection sous-rétinienne peut également se faire par l'intermédiaire d'un cathéter avancé dans l'espace suprachoroïdien, puis injection au pôle postérieur entre l'EP et les photorécepteurs ;
- la voie intravitréenne est sans doute suffisante pour l'expression d'un transgène pharmacologique (anti-VEGF ou facteur neuroprotecteur) ;
- la voie suprachoroïdienne par une aiguille calibrée à 3 à 4 mm du limbe est également possible et présente l'avantage de ne pas nécessiter d'acte chirurgical. Cette approche permet de transduire une surface plus importante de la rétine que ne peut le faire une injection sous-rétinienne de 100 à 400 µl. Elle est en phase d'évaluation pour des thérapies géniques pharmacologiques par anti-VEGF dans la DMLA humide. Il faudra vérifier pour les thérapies géniques de supplémentation ou de *gene editing* que le transgène arrive bien jusqu'au tissu cible (EP et photorécepteurs). Par ailleurs, cette voie ne bénéficie plus du privilège immunologique de l'œil et sera sans doute un peu plus immunogène.

Le vecteur idéal

Pour atteindre la cellule cible, le gène thérapeutique nécessite un véhicule : le vecteur.

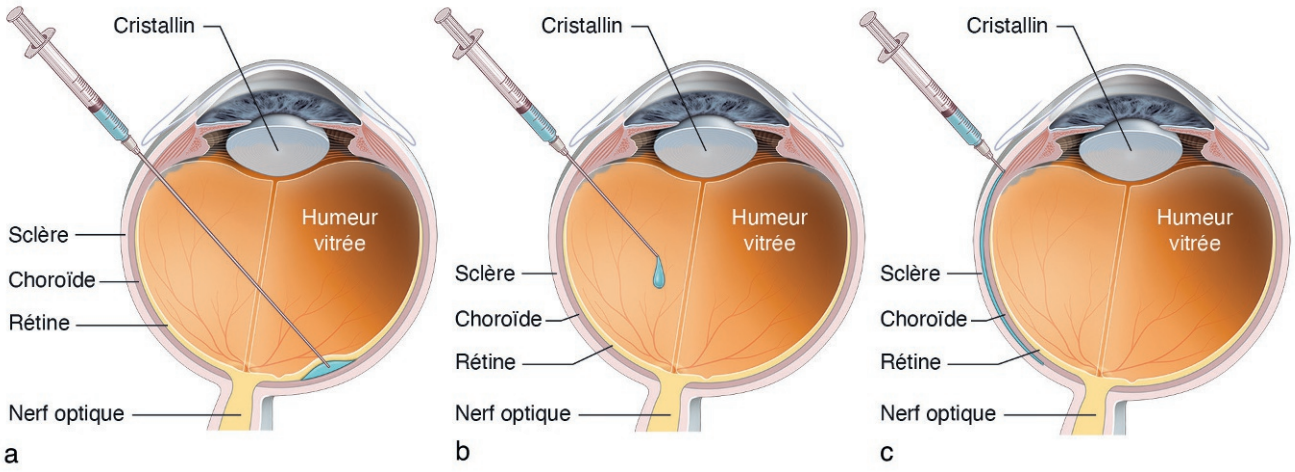


Fig. 34-10 ***Différentes voies d'administration de thérapie génique du segment postérieur de l'œil.***
a. Voie sous-rétinienne par voie transvitréenne. **a1.** Voie sous-rétinienne par voie suprachoroïdienne. **b.** Voie intravitréenne. **c.** Voie suprachoroïdienne.
Source : Cyrille Martinet.

VECTEURS NON VIRAUX SYNTHÉTIQUES

Les vecteurs non viraux synthétiques ont l'avantage d'être faciles à produire, d'être moins onéreux, d'avoir un tropisme large, de ne pas être immunogéniques et de ne pas être limités par la taille du gène. À l'inverse, ils sont pénalisés par une plus faible efficacité de transfection, une plus grande instabilité.

Parmi eux, on retrouve :

- des systèmes physiques : électroporation, iontophorèse [194], sonoporation, lasers, magnétofection, hydroporation, micro-injection ;
- des nanoparticules (particules de 1 à 100 nanomètres) ;
- des cellules souches mésenchymateuses.

Ces vecteurs non viraux peuvent transporter des séquences d'ADN de grande taille et présentent peu de risques de pathogénicité. Malheureusement, leur efficacité in vivo reste modérée [195].

VECTEURS VIRAUX

Les vecteurs viraux sont beaucoup plus efficaces pour acheminer l'ADN dans le noyau de cellules hôtes. Pour être efficace et sûr, le « bon vecteur » nécessite d'être non pathogène, non réplicatif, non immunogène et non intégratif, pour éviter le risque de mutagenèse. Il doit cibler spécifiquement le type cellulaire désiré et permettre l'expression du gène sur le long cours. Pour obtenir le profil souhaité en fonction de la pathologie et de la cellule cible, il est possible de faire varier de multiples paramètres : la famille de virus utilisée (herpès, adénovirus, lentivirus), son sérotype, sa capside, le promoteur du gène cible qu'il transporte.

Actuellement, les virus adéno-associés (AAV) sont les vecteurs les plus utilisés pour le traitement des maladies rétiniennes. Leur principal défaut est la taille relativement petite de la cassette d'expression qu'ils sont capables de transporter et qui ne permet de vectoriser qu'un gène de taille restreinte. Les lentivirus d'origine équine leur sont parfois préférés, du fait de leur capacité de transport plus importante [195].

D'autres facteurs entrent également en compte pour optimiser le transfert du gène : le volume, la concentration, la voie d'injection, le site d'injection (rétine saine ou dégénérative), le stade évolutif de la maladie et la gestion de la fenêtre thérapeutique.

Intérêts et limites des modèles animaux

L'utilisation de modèles animaux est un prérequis majeur, dans la mesure de leur disponibilité. Des modèles animaux, sauvages ou mutés, sont disponibles pour de nombreuses mutations liées aux rétinites pigmentaires. Le rat et la souris sont très utilisés en première intention, pour des raisons pratiques et financières. Malheureusement, le faible ratio cônes/bâtonnets, l'absence de macula et les différences de transduction mises en jeu entre les espèces limitent la pertinence de ces modèles. Le recours à de grands animaux, tels que le chien et surtout le primate non humain, est nécessaire pour confirmer l'efficacité et la sécurité du traitement avant d'envisager des essais cliniques chez l'homme.

Toxicité et réponse inflammatoire

La toxicité la plus redoutable est la mutagenèse d'insertion. Celle-ci a été observée chez 5 des 20 enfants de l'essai thérapeutique visant à traiter le syndrome d'immunodéficience sévère liée à l'X (SCID-X1) ; ils ont développé, après thérapie génique ex vivo par rétrovirus, une leucémie lymphoblastique aiguë T par ailleurs accessibles aux traitements conventionnels des leucémies. D'autres essais de thérapie génique par virus intégratifs pour traiter la moelle osseuse n'ont pas provoqué cette complication. Cette mutagenèse n'a, à ce jour, pas été mise en évidence pour le traitement par thérapie génique de cellules somatiques qui ne se divisent plus, comme c'est le cas des cellules de la rétine.

La réponse immunitaire vis-à-vis du vecteur viral et/ou de l'expression du transgène est un autre risque de la thérapie génique. Elle est d'autant plus probable que le vecteur, notamment viral, est plus immunogène et que l'administration est systémique. Bien que l'œil soit un milieu naturellement protégé de cette réponse par l'ACAID (*anterior chamber-associated immune deviation*) et que l'œil permette des injections de petites quantités de vecteur viral avec un faible passage systémique, ce risque est réel (présence d'une immunité humorale et/ou cellulaire vis-à-vis du vecteur ou du transgène). C'est la raison pour laquelle il est recommandé, par exemple pour le voretigene neparvovec (Luxturna®), de traiter les deux yeux dans un intervalle rapproché (1 à 2 semaines entre les injections effectuées dans chacun des deux yeux) afin d'éviter une réponse immunitaire lors du traitement du deuxième œil qui rende le traitement moins, voire pas efficace. Cette problématique est aussi abordée par le biais d'une sélection des patients au regard de leur « naïveté » vis-à-vis du vecteur viral impliqué et/ou de l'administration concomitante de corticoïde et d'immunosuppresseur dans les semaines qui suivent le traitement.

Une réponse inflammatoire est habituelle. Elle est par exemple retrouvée dans tous les essais de thérapie génique pour les maladies rétiniennes et pour le voretigene neparvovec (Luxturna®). Elle est le plus souvent faible à modérée et limitée à quelques semaines, justifiant une corticothérapie par voie topique, parfois complétée d'une corticothérapie par voie orale. Cette dernière est par exemple recommandée pour le traitement par voretigene neparvovec (Luxturna®), en la débutant une semaine avant et en la poursuivant 2 à 3 semaines après..

Données actuelles concernant différentes pathologies

MALADIES DE LA CORNÉE

La thérapie génique des maladies cornéennes n'est pas encore parvenue jusqu'à la clinique. Néanmoins, différentes approches utilisant des vecteurs AAV ou des nanoparticules délivrant un gène ou une combinaison de gènes (*bone morphogenetic protein 7* [BMP7] ; *hepatocyte growth factor* [HGF] ; décorine, HLA-G) ainsi que du *gene editing* (*CD25 siRNA*, TGF-β1 CRISPR/Cas9) ont démontré leur intérêt dans différents modèles expérimentaux de néovascularisation cornéenne, de fibrose cornéenne, de rejet de greffe de cornée et de dystrophies de cornée [196].

La thérapie génique permet aussi d'activer le *TGF-β inhibitor SMAD7* afin d'améliorer la cicatrisation de l'endothélium cornéen [197].

GLAUCOME

Là encore, la thérapie génique n'est pas encore parvenue au stade des essais cliniques. La thérapie génique pourrait trouver sa place en permettant l'expression de facteurs neuroprotecteurs des cellules ganglionnaires tels que le BDNF (*brain-dervived neurotrophic factor*) ou le CNTF (*ciliary-derived neurotrophic factor*), ou de facteurs anti-apoptose des cellules ganglionnaires tels que BIRC4 (*baculoviral IAP repeat-containing protein-4*), Bcl-XL, BAG1 et Hsp70 [198].

PRÉVENTION DE L'OPACIFICATION DE LA CAPSULE POSTÉRIEURE DU CRISTALLIN

Une approche par thérapie génique anti-apoptotique pour diminuer l'opacification postérieure de la capsule du cristallin après chirurgie de la cataracte a été évaluée expérimentalement [199].

DYSTROPHIES RÉTINIENNES

Les dystrophies rétiniennes sont des maladies dégénératives de la rétine qui induisent une perte progressive des photorécepteurs rétiniens. Cela se traduit, pour le patient, par une altération du champ visuel et/ou une perte d'acuité visuelle irréversible. Jusqu'à récemment, il n'y avait pas de traitement pour ces pathologies dégénératives rétiniennes. Fin 2017, la Food and Drug Administration (FDA), aux États-Unis, a approuvé le premier traitement pharmacologique par thérapie génique d'une dystrophie rétinienne héréditaire.

Deux possibilités de thérapie génique peuvent être envisagées pour le traitement d'une dystrophie rétinienne. La première repose sur le transfert d'un ADN codant pour une protéine déficiente du fait d'une mutation génétique, qui est donc gène-dépendante, et la seconde est le transfert d'un ADN codant pour une protéine aspécifique de la mutation génétique du patient. Ce premier traitement, développé par Spark Therapeutics, est un traitement de thérapie génique via un vecteur viral de type AAV pour les dystrophies rétiniennes liées à la mutation du gène *RPE65*. Les mutations de ce gène sont responsables de dystrophies rétiniennes précoces ou d'amaurose congénitale de Leber de type 2 [200]. À l'automne 2018, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a accordé une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) pour ce produit, nommé Luxturna® (voretigene neparvovec), commercialisé par Novartis en Europe, faisant de la France le deuxième pays au monde à autoriser ce traitement. Depuis, son utilisation n'est plus encadrée par une ATU, mais par une AMM et ce médicament doit être administré dans les centres accrédités. Actuellement, cinq centres en France sont accrédités : trois centres à Paris (Créteil, Necker-Enfants malades, Quinze-Vingts), le CHU de Strasbourg et le CHU de Nantes.

L'indication du voretigene neparvovec (Luxturna®) est le traitement des patients présentant une perte visuelle due à une dystrophie rétinienne héréditaire résultant de mutations bi-alléliques confirmées du gène *RPE65* qui possèdent suffisamment de cellules rétiniennes viables. Ce médicament est administré par injection sous-rétinienne au niveau de chaque œil lors de deux chirurgies séquentielles, réalisées dans un intervalle de 7 à 14 jours. Le décollement rétinien induit par l'injection est résorbé, généralement, en 24 et 48 heures. L'administration du traitement doit être encadrée par une corticothérapie per os durant au moins un mois. Les enfants doivent être âgés de plus de 12 mois au moment du traitement. Le traitement doit être initié et administré par un chirurgien spécialiste de la rétine, expérimenté en chirurgie maculaire, et l'injection est réalisée au bloc opératoire en conditions aseptiques contrôlées. Les résultats à «long terme» de l'étude de phase III de l'équipe de Maguire et Bennett, à l'origine des travaux ayant permis l'émergence ce médicament, décrivent une stabilité de l'amélioration du déplacement des patients opérés lors de tests réalisés à faible luminosité ainsi qu'une stabilité de l'amélioration des examens FST (*full-field stimulus threshold*), 3 et à 4 ans après l'injection bilatérale sous-rétinienne du Luxturna® [201].

Les diverses publications, après deux années d'utilisation, décrivent les améliorations attendues lors de l'essai de phase III chez les patients en termes d'amélioration des déplacements, d'amélioration des FST [202, 203]. En revanche, certaines complications sont décrites, comme l'apparition d'une hémorragie sous-rétinienne chez un des deux premiers patients italiens traités – à cause d'une résistance rétinienne trop importante lors de l'injection sous-rétinienne [202] –, un pli maculaire [204], une atrophie rétinienne périfovéolaire postopératoire sans effet délétère sur l'amélioration des fonctions visuelles telle que l'acuité visuelle et la sensibilité rétinienne au test FST [203].

Plusieurs autres essais de thérapie génique concernant le gène *RPE65* ont eu lieu sans développement jusqu'en phase III, sauf pour une équipe londonienne qui a reconduit un essai secondairement à une optimisation de son vecteur [205–208] (tableau 34-5).

Tableau 34-5 – Essais cliniques.

Gène ciblé	Phase	Nombre de patients	Produit/vecteurs	Sponsor	Numéro de l'essai
Amaurose congénitale de Leber					
RPE65	I/II	12	tgAAG76 (rAAV2/2.hRPE65p.hRPE65)	University College London	NCT00643747
	I	15	rAAV2-CBSB-hRPE65	University of Pennsylvania	NCT00481546
	I	12	Voretigene neparvovec-rzyl (AAV2-hRPE65v2)	Spark Therapeutics	NCT00516477
	I/II	12			NCT00999609
	III	31			NCT01208389
	I/II	12	rAAV2-CBSB-hRPE65	Applied Genetic Technologies Corp	NCT00749957
	I	3	rAAV2-hRPE65	Hadassah Medical Organization	NCT00821340
	I/II	9	rAAV-2/4.hRPE65	CHU de Nantes	NCT01496040
	I/II	15	AAV2/5-OPTIRPE65	MeiraGTx UK II Ltd.	NCT02781480
	I/II	27			NCT02946879

(*Suite*)

Tableau 34-5 – Suite.

Gène ciblé	Phase	Nombre de patients	Produit/vecteurs	Sponsor	Numéro de l'essai
CEP290 p.Cys998X	I/II	11	QR-110 (oligonucléotides antisens)	ProQR Therapeutics	NCT03140969
	I/II	11			NCT03913130
	II/III	36			NCT03913143
CEP290 Intron 26 (IVS26)	I/II	18	EDIT-101 (CRISPR/Cas9)	Editas Medicine, Inc.	NCT03872479
Dystrophie rétinienne évoluée					
ChR2	I/II	14	RST-001	Allergan	NCT02556736
Dystrophie rétinienne					
PDE6B	I/II	15	AAV2/5-hPDE6B	Horama S.A.	NCT03328130
RLBP1	I/II	21	CPK850	Novartis Pharmaceuticals	NCT03374657
USH2A	I/II	18	QR-421a	ProQR Therapeutics	NCT03780257
PDE6A	I/II	9	rAAV.hPDE6A	STZ eyetrial	NCT04611503
Dystrophie rétinienne autosomique dominante					
RHO	I/II	35	QR-1123	ProQR Therapeutics	NCT04123626
Dystrophie rétinienne liée à X					
RPGR	I/II	37	4D-125	4D Molecular Therapeutics	NCT04517149
	I/II	50	BIIB112	NightstaRx Ltd., a Biogen Company	NCT03116113
	I/II	46	AAV2/5-RPGR	MeiraGTx UK II Ltd.	NCT03252847
	III	48	AAV5-RPRG	MeiraGTx UK II Ltd.	NCT04671433
	I/II	42	AGTC-501 (rAAV2tYF-GRK1-RPGR)	Applied Genetic Technologies Corp	NCT03316560
Choroïdérémie liée X					
REP1	I/II	14	rAAV2.REP1	University of Oxford	NCT01461213
	I/II	6	rAAV2.REP1	University of Alberta	NCT02077361
	II	6	rAAV2.REP1	University of Miami	NCT02553135
	II	6	rAAV2.REP1	STZ eyetrial	NCT02671539
	II	30	rAAV2.REP1	University of Oxford	NCT02407678
	III	170	rAAV2.REP1	NightstaRx Ltd., a Biogen Company	NCT03496012
	II/III	60	BIIB111(AAV2-REP1)	NightstaRx Ltd., a Biogen Company	NCT03507686
CHM	I/II	15	AAV2-hCHM	Spark Therapeutics	NCT02341807
	I	15	4D-100	4D Molecular Therapeutics	NCT04483440
Rétinoschisis lié X					
RS1	I/II	24	AAV8-scRS/IRBPhRS	National Eye Institute (NEI)	NCT02317887
	I/II	27	rAAV2tYF-CB-hRS1	Applied Genetic Technologies Corp	NCT02416622

CEP290 : *centrosomal protein 290* ; CHM : *choroideremia* ; ChR2 : *channelrhodopsin-2* ; PDE6A : phosphodiestérase 6A ; PDE6B : phosphodiestérase 6B ; REP1 : *rab escort protein 1* ; RHO : rhodopsine ; RLBP1 : *retinaldehyde-binding protein 1* ; RPE65 : *retinal pigmented epithelium-specific protein with molecular mass 65 kDa* ; RPGR : *retinitis pigmentosa GTPase regulator* ; USH2A : *usherin*.

D'après Chiu W, Lin TY, Chang YC, et al. An update on gene therapy for inherited retinal dystrophy : experience in Leber congenital amaurosis clinical trials. Int J Mol Sci 2021 ; 22 : 4534.

Un autre type d'amaurose congénitale de Leber, celle de type LCA10 liée au gène *CEP290*, est visé par plusieurs essais cliniques de thérapie génique en cours (voir tableau 34-5). La particularité de ces essais est qu'ils sont destinés à des mutations spécifiques du gène *CEP290*. Les premiers résultats de l'essai clinique de phase II/III (NCT03913143) avec un oligonucléotide antisens à ARN qui corrige le défaut d'épissage résultant de la mutation CEP290 c.2991+1655A>G (QR-110) rapportent des modifications de l'acuité visuelle et de la sensation de clarté visuelle dans l'œil traité. Les résultats à distance de ce traitement seront à suivre. L'approche de *gene editing* par CRISPR/cas9 pour la mutation IVS26 du gène *CEP290* est en cours d'essai clinique de phase I depuis 2019 chez 19 patients dont les résultats sont en attente (NCT03872479).

Plusieurs autres dystrophies rétiniennes sont en cours d'essais cliniques (voir tableau 34-5) ; ne seront abordées dans le paragraphe suivant que les dystrophies liées à l'X, la choroïdérémie et l'optogénétique.

Concernant la choroïdérémie liée à l'X, plusieurs essais cliniques ont été réalisés dans différents centres avec des vecteurs différents. L'essai clinique le plus avancé a été l'étude STAR (NCT03496012), un essai clinique de phase III chez 169 patients, qui évaluait l'injection sous-rétinienne du timrepigene emparvovec (un vecteur AAV2 codant pour le gène *REP1*) chez des patients atteints de choroïdérémie. En juin 2021, Biogen a annoncé que cette étude STAR n'avait pas atteint son critère principal d'évaluation, à savoir une amélioration ≥ 15 lettres de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) lors de l'évaluation au 12e mois post-traitement, dans le groupe interventionnel par rapport au groupe témoin non interventionnel. Une analyse plus détaillée des résultats de l'étude STAR est en attente. Les premières études avaient retrouvé une amélioration de l'acuité visuelle moyenne de 3,7 lettres dans l'œil traité sans changement dans l'épaisseur fovéolaire après l'injection fovéolaire du vecteur viral [209–211].

Concernant la dystrophie rétinienne liée à X, un premier essai clinique de phase I/II (NCT03116113) comprenant 6 cohortes avec une escalade de dose comprise entre 5×10^{10} et 5×10^{12} gp/ml a été publié [212]. Dix-huit patients, âgés de 24 à 50 ans, ont été injectés avec un volume compris entre 0,03 et 0,15 ml. Les auteurs ont noté que, pour les cohortes C4-C6, à savoir celles injectées avec les plus fortes doses, 7 patients sur les 9 ont présenté des signes minimes d'inflammation. L'inflammation était visualisée sous la forme d'inflammation sous-rétinienne avec apparition de dépôts hyper-réflectifs aux examens par OCT. Les patients de la cohorte 3, ayant reçu la dose de 5×10^{11} gp/ml d'AAV8.coRPGR, ont présenté une amélioration de la sensibilité rétinienne ainsi qu'une amélioration de la micropérimétrie avec une augmentation de la sensibilité rétinienne entre la ligne de base et le contrôle à 6 mois de +0,5 dB (IC 95 % : –0,7 à +1,7) pour les yeux traités versus +0,1 dB (IC 95 % : –0,5 à +0,7) pour les yeux non traités [212].

L'optogénétique est un traitement indépendant de la mutation génétique qui s'adresse aux dystrophies rétiniennes évoluées. Les résultats du premier essai de phase I/2a, l'étude PIONEER, ont récemment été publiés. Cette étude a pour but d'évaluer la sécurité et l'efficacité du traitement combinant l'injection d'un vecteur d'optogénétique (GS030-DP) avec le port de lunettes techniques stimulant la lumière (GS030-MD). Ce vecteur GS030, de type AAV, code pour une protéine ChrimsonR fusionnée à une protéine tDTomato qui est sensible aux stimulations lumineuses. Les lunettes détectent les changements locaux d'intensité lumineuse et projettent les impulsions lumineuses correspondantes sur la rétine en temps réel pour activer les cellules ganglionnaires rétiniennes transduites par optogenèse. Ce traitement a été administré par voie intravitréenne dans l'œil le plus atteint chez les patients. Plusieurs mois après la chirurgie, des tests de localisations d'objets ou d'enregistrements EEG ont été réalisés, lunettes éteintes ou allumées. La publication de Sahel et al. [213] décrit les résultats chez le premier patient en termes de sécurité et d'efficacité. Il n'y a eu aucune inflammation intraoculaire, aucun changement dans l'anatomie de la rétine et aucun événement indésirable oculaire ou systémique au cours de la période de suivi de 84 semaines. Des tests psychophysiques ont permis de montrer que le patient peut localiser dans 92 % des cas l'objet montré ; la réussite de la localisation n'est pas liée au contraste, mais à la taille de l'objet. Dans 63 % des cas, ce patient peut dénombrer les objets montrés et, enfin, l'enregistrement EEG des signaux du cortex occipital est modulé par la présence ou l'absence d'un objet visuel. Lors d'un test « streetLab », qui est un laboratoire de mise en situation de vie courante, ce traitement associant un vecteur optogénétique avec des lunettes de stimulation lumineuse conduit à un niveau de récupération visuelle qui est susceptible d'être bénéfique dans la vie quotidienne, car le patient peut reconnaître un passage piéton, voir le mouvement de sa tête dans un miroir, etc. Ces premiers résultats sont importants pour les nombreux patients qui ont une dystrophie rétinienne évoluée.

PATHOLOGIES ACQUISES DE LA RÉTINE

DMLA ATROPHIQUE

À la différence de la DMLA humide, il n'y a pas de traitement validé dans la DMLA atrophique. L'activation de la voie du complément est associée à la DMLA et à sa progression, raison pour laquelle l'inhibition de la voie du complément est une approche thérapeutique da la DMLA, notamment atrophique. De nombreux essais cliniques de molécules inhibant cette voie ont démarré depuis une dizaine d'années [214].

Certaines molécules n'ont pas démontré leur bénéfice (anticorps [AC] anti-C5 : éculizumab en intraveineux et LFG316 en injections intravitréennes ; AC anti-facteur D : lampalizumab en injections intravitréennes). D'autres molécules sont encore en phase III (un facteur anti-C3 : pegcétacoplan, et un aptamère anti-C5 : zimura).

Une étude de phase I d'escalade de dose d'un traitement par thérapie génique avec injection intravitréenne d'un vecteur AAV avec un promoteur CAG et un gène d'intérêt, le *CD59*, est en cours. Le facteur soluble CD59 ainsi produit par l'œil inhibe la formation du complexe d'attaque membranaire (*membrane attack complex* [MAC]), l'étape ultime de la lyse cellulaire médiée par la voie du complément [215]. Une étude multicentrique de phase II du même médicament avec l'objectif de recruter 132 patients avec une évaluation à 2 ans est en cours (NCT04358471 ; 2020).

Il y a par ailleurs une autre approche par thérapie génique de la DMLA atrophique par un vecteur AAV2 avec promoteur CAG et un gène codant pour le facteur I du complément (CFI) par la société Gyroscope Therapeutics. Les patients porteurs d'un variant du CFI ont une progression rapide de l'atrophie [216]. Le facteur soluble CFI produit permet de supplémenter les patients porteurs des variants CFI (étude de phase II Explore en cours ; 75 patients au total seront inclus), ou d'inhiber la voie du complément chez des patients non porteurs du variant (étude de phase II « Horizon » ; 180 patients seront inclus). Ces essais cliniques comparent la progression de l'atrophie macu-

laire sur 2 ans entre les groupes traités au moyen d'une dose faible, d'une dose forte par rapport au groupe contrôle, et ont fait suite à une étude de phase I («Focus») qui a permis de conforter la bonne sécurité du médicament.

DMLA HUMIDE

La cible de la thérapie génique dans la DMLA humide est principalement le VEGF (*vascular endothelial growth factor*), mais également d'autres facteurs anti-angiogéniques, tels que le PEDF (*pigment epithelium-derived factor*), l'endostatine et l'angiostatine. La production prolongée d'antagoniste du VEGF par les tissus oculaires suite à une thérapie génique présente l'avantage de réduire la répétition des injections intravitréennes et ainsi la lourdeur du traitement. Des premiers essais de phase I ont été conduits en évaluant un AAV5-PEDF en injection intravitréenne, un AVV2-sFLT1en injection intravitréenne et sous-rétinienne, un AAV 7m8-aflibercept (ADVM-22) en injection intravitréenne (étude «Optic»), un AAV8-anti-VEGF Fab (RGX 314) en injection intravitréenne et sous-rétinienne, et un EIAV (*equine infectious anemia lentiviral vector*)-endostatine et angiostatine en injections sous-rétiniennes [217–221].

Ces premiers essais ont confirmé la bonne tolérance et l'efficacité permettant au groupe ayant reçu les doses fortes de s'affranchir de toute nouvelle injection intravitréenne d'un anti-VEGF classique – pour 78 % des patients à 2 ans traités par AAV 7m8-aflibercept (ADVM-22) en injection intravitréenne (étude «Optic») et pour 81 % des patients traités par injection sous-rétinienne d'AAV8-anti-VEGF Fab (RGX 314) à 18 mois de suivi.

Des essais de phase II se poursuivent avec l'AA7m8-aflibercept en injection intravitréenne dans la DMLA humide. Suite à un effet indésirable grave survenu avec la forte dose de ce médicament (6×10^{11} vecteurs génomes/œil) dans l'étude «*Infinity*» sur l'œdème maculaire diabétique (hypotonie et inflammation réfractaire au traitement anti-inflammatoire), le laboratoire a décidé de ne poursuivre cette étude dans la DMLA qu'avec la dose faible (2×10^{11} vecteurs génomes/œil) et d'arrêter l'essai dans l'œdème maculaire diabétique.

Des essais de phase II/III avec l'AAV8-anti-VEGF Fab (RGX 314) se poursuivent dans la DMLA humide en injection sous-rétinienne (étude «*Atmosphere*» comparant deux doses $6,4\times10^{10}$ et $1,3\times10^{11}$ vecteurs génomes/œil par rapport à un traitement mensuel par ranibizumab) et en injection suprachoroïdienne (étude phase II «AAVIATE»).

Ces approches sont intéressantes car elles permettront, dans l'hypothèse d'une bonne tolérance, de réduire considérablement la lourdeur du traitement en comparaison au traitement actuel par ranibizumab et aflibercept. Il est difficile de prédire la place respective de cette approche par rapport aux futurs traitements pharmacologiques à durée d'action prolongée ou aux réservoirs intravitréens. La question des conséquences d'une inhibition continue du VEGF sur les tissus rétiniens, au long cours, n'a toutefois pas encore de réponse.

■ RÉTINOPATHIE DIABÉTIQUE

Des essais de thérapie génique sur des modèles diabétiques chez des rongeurs ont utilisé différents transgènes : Egr1 shRNA, sFlt-1, ACE2, MnSOD, EPO, sCD59, BDNF [222].

Comme évoqué plus haut pour la DMLA humide, l'AA7m8-aflibercept en injection intravitréenne est évalué dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique (étude «*Infinity*» d'Adverum), mais l'essai a été interrompu suite à un effet indésirable grave à la dose forte du médicament. Une autre étude, «ALTITUDE», va évaluer la place de deux injections suprachoroïdiennes de l'AAV8-anti-VEGF Fab (RGX 314) dans l'amélioration de la rétinopathie diabétique et du moindre recours aux injections intravitréennes d'anti-VEGF et/ou de laser.

■ NEUROPATHIE OPTIQUE

La première pathologie du nerf optique ciblée a été la neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL), caractérisée par différentes mutations dans l'ADN mitochondrial. Les trois principales mutations représentent 95 % des cas cliniques de NOHL. En particulier, la mutation conduisant à une diminution de l'activité de la NADH déshydrogénase de la sous-unité 4 du gène *ND4* (G11778A) est présente dans 60 % des cas.

Durant la dernière décennie, des progrès thérapeutiques ont été obtenus depuis le premier modèle expérimental de NOHL [223] jusqu'aux essais cliniques, démontrant la faisabilité et l'efficacité de l'approche thérapeutique par thérapie génique. Le principe du traitement est de promouvoir l'expression de la protéine normale à un niveau suffisant pour permettre la dégénérescence des cellules ganglionnaires. Après des résultats probants d'un traitement par un AAV2-ND4 d'un modèle murin de NOHL, des essais cliniques ont débuté en Chine sur 9 patients avec mutation G11778A, démontrant la bonne tolérance d'une injection intravitréenne unilatérale d'AAV2-ND4 ainsi qu'une amélioration de l'acuité visuelle pour 6 des 9 patients [224]. Ces mêmes résultats de bonne tolérance et d'amélioration ont été retrouvés dans une étude de phase I aux États-Unis chez 14 patients [225]. Des résultats similaires ont également été retrouvés dans un essai français sur 15 patients avec escalade de doses (de 9×10^{9} à $1,8\times10^{11}$ vecteurs génomes/œil) d'un AAV2-ND4 en injection intravitréenne dans un œil, montrant une bonne tolérance avec amélioration de l'acuité visuelle entre la ligne de base et la semaine 96 de l'œil traité, avec aussi une certaine amélioration de l'acuité visuelle de l'œil controlatéral [226].

Enfin une étude multicentrique internationale, «REVERSE», de phase III a étudié l'intérêt d'une injection intravitréenne d'AAV2-ND4 ou d'une injection simulée (*sham*) dans l'œil droit de 37 patients ayant une NOHL porteurs d'une mutation AA778G>A avec baisse d'acuité visuelle datant de 6 à 12 mois ; l'œil gauche étant traité par le traitement ou le *sham* que l'œil droit n'a pas reçu. De façon surprenante, il a été observé une amélioration prolongée de l'acuité visuelle dans les deux yeux alors que seul un œil a été traité. L'amélioration moyenne à 96 semaines est de 15 lettres pour l'œil traité et de 13 lettres pour l'œil non traité. Dans ce contexte, le critère de jugement principal qui était une amélioration de l'acuité visuelle à 48 semaines entre les deux yeux n'a pas été atteint ($p = 0,894$). À 96 semaines, 68 % des patients ont présenté une amélioration significative de l'acuité visuelle dans au moins un œil et 78 % dans les deux yeux.

Une étude a été conduite chez le primate pour tenter de comprendre l'effet bilatéral d'un traitement unilatéral. Cette étude montre le transfert du vecteur viral ADN de l'œil injecté vers la chambre antérieure, la rétine et le nerf optique de l'œil controlatéral en faveur d'une explication possible de cet effet bilatéral [227].

■ UVÉITE

Un essai de thérapie génique non virale de phase I au moyen d'un plasmide d'ADN, appliquée à la surface de l'œil et pénétrant au niveau du muscle ciliaire par un système d'électrotransfection développé par Eyevensys, codant pour une protéine

thérapeutique, un récepteur soluble du TNFα, a été mené chez 9 patients atteints d'uvéite non infectieuse avec de bonnes tolérance et efficacité ; une étude de phase II est en cours.

Un autre essai de thérapie génique virale par AAV-KT-A261 (molécule anti-inflammatoire) a débuté dans les uvéites (Kriya Therapeutics).

Conclusion

La thérapie génique a définitivement prouvé son intérêt comme l'atteste l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du voretigene neparvovec en 2018 pour une dystrophie rétinienne en lien avec une mutation du gène *RPE65*. Une future demande d'AMM pour la neuropathie optique de Leber est également en cours. D'autres mutations génétiques de dystrophies rétiniennes font l'objet d'essais cliniques de thérapie génique de supplémentation ou d'« édition génétique ». La thérapie génique « pharmacologique » est aussi très attendue, notamment avec des transgènes anti-VEGF pour diminuer le fardeau de suivi et de traitement avec les anti-VEGF actuels, ou des transgènes modulant la voie du complément dans la DMLA atrophique plus ou moins humide. La thérapie génique « pharmacologique » permettant l'expression de facteurs neuroprotecteurs est également une voie extrêmement prometteuse pour des dystrophies rétiniennes sans mutation génétique identifiée, ou à mutation ne bénéficiant pas encore de thérapie génique de supplémentation ou d'inactivation. L'optogénétique est, quant à elle, une stratégie d'intérêt dans des atteintes rétiniennes très sévères avec perte des photorécepteurs.

Ces thérapies géniques suscitent ainsi beaucoup d'espoir dans des maladies actuellement sans traitement ou des maladies chroniques pour en réduire le fardeau thérapeutique. Si le rapport bénéfice/risque reste à valider pour les nombreuses approches en cours d'évaluation, l'intérêt tant des start-up que des firmes pharmaceutiques multinationales pour cette approche est encourageant. Si ces thérapies de rupture peuvent modifier nos traitements ces prochaines années, elles constituent aussi un défi pour leur financement.

34.6. Techniques d'administration des produits de thérapie génique pour les maladies de la rétine

A. Daruich

Introduction

La thérapie génique implique l'introduction d'acides nucléiques exogènes dans la machinerie cellulaire et génétique d'un hôte pour la production endogène d'un produit génique à des fins thérapeutiques. L'œil représente un organe cible idéal en raison de sa transparence, de son accessibilité et de son privilège immunitaire [228]. Le succès de la thérapie génique dépend de l'efficacité avec laquelle le transgène thérapeutique est délivré à la cellule cible. Il existe actuellement deux stratégies principales pour introduire un matériel génétique, les vecteurs viraux et non viraux.

Deux voies principales d'administration des vecteurs viraux ont été utilisées dans la plupart des essais cliniques [228] (tableau 34-6) :

- la voie sous-rétinienne : par injection sous la rétine sensorielle, dans l'espace sous-rétinien entre les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire (EP) ;
- la voie intravitréenne : par injection dans la cavité vitréenne.

L'injection sous-rétinienne de vecteurs AAV (*adeno-associated virus* ou virus adéno-associé) permet un accès direct aux photorécepteurs et à l'EP, facilitant une transfection efficace de la rétine externe. Cette voie requiert une procédure complexe et invasive qui associe une vitrectromie, un passage transrétinien et la création d'un décollement localisé de la neurorétine, qui sera la zone limitée de transfection. Cette voie d'administration a été utilisée dans les essais cliniques pour traiter l'amaurose congénitale de Leber associée à la mutation biallélique du gène *RPE65*, où les cellules de l'EP sont la cible thérapeutique [229, 230].

Tableau 34-6 – Avantages et inconvénients des principales voies d'administration des vecteurs viraux en thérapie génique.

	Avantages	Inconvénients
Injection sous-rétinienne	Transfection au niveau de la rétine externe Moindre réponse immunitaire	Nécessite d'une vitrectomie Induit un décollement de rétine Effets indésirables : endophtalmie, décollement de rétine, déchirure rétinienne, cataracte, hypertonie oculaire, trou maculaire, amincissement fovéolaire
Injection intravitréenne	Plus facile, moins invasive Transfection au niveau de la rétine interne	Transfection insuffisante des cellules externes Réponse immunitaire importante Effets indésirables : endophtalmie, décollement de rétine, déchirures rétiniennes, cataracte, hémorragie intravitréenne, hypertonie oculaire transitoire

Les injections intravitréennes sont plus faciles à réaliser et peuvent être répétées fréquemment ; cependant, les sérotypes d'AAV conventionnels ont un accès limité à la rétine externe. La transfection se produit principalement au niveau des cellules ganglionnaires, les bipolaires et les cellules de Müller [228]. Dans la neuropathie optique héréditaire de Leber, où la couche des cellules ganglionnaires est ciblée, l'approche intravitréenne est adaptée [231]. Les injections intravitréennes sont associées à une réaction inflammatoire locale et à une réponse immunitaire humorale plus importantes.

Des voies alternatives sont en cours d'exploration chez les primates, telles que la voie sous la membrane limitante interne (MLI) et la voie transsclérale.

Voie sous-rétinienne

La voie d'administration sous-rétinienne est le moyen standard d'administration de gènes aux cellules rétiniennes externes, la cible de la plupart des rétinopathies héréditaires. Presque tous les sérotypes d'AAV peuvent efficacement transduire l'EP par des injections sous-rétiniennes, les AAV2/1, AAV2/4 et AAV2/6 étant les plus spécifiques [232, 233]. L'efficacité de la transduction des photorécepteurs varie considérablement entre les différents sérotypes d'AAV. Il a été démontré que les AAV2/5, 2/7, 2/8 et 2/9 transduisent efficacement les photorécepteurs en plus de l'EP, l'AAV2/8 étant le sérotype le plus efficace chez diverses espèces d'animaux [232, 234–236]. L'administration de l'AAV dans l'espace sous-rétinien provoque une réponse immunitaire réduite par rapport à l'administration intravitréenne [231]. La zone de transfert de gènes est cependant localisée à une région près du site d'injection.

L'injection sous-rétinienne est effectuée sous anesthésie rétro-/parabulbaire ou sous anesthésie générale (notamment chez l'enfant). Elle implique la réalisation d'une vitrectomie pars plana à trois voies, réalisée à l'aide de trocarts standard de 25 G. Après décollement postérieur du vitré et vitrectomie étendue, l'injection sous-rétinienne est réalisée à l'aide d'une canule 38–41 G. La canule est placée aux abords de l'arcade vasculaire temporale supérieure en évitant les vaisseaux et les zones d'atrophie ou de remaniement pigmentaire, et au moins à 2 mm du centre de la fovéa. Une injection lente dans l'espace sous-rétinien conduit à la formation d'une bulle de décollement de rétine. L'intervention est complétée par un échange fluide-air. La vitrectomie peut être associée à des complications chirurgicales, telles que l'endophtalmie, le décollement de rétine, des déchirures rétiniennes et la cataracte [229, 237]. L'injection sous-rétinienne peut induire un amincissement fovéolaire ou un trou maculaire [229, 238].

Des atrophies progressives autour des zones d'injections sous-rétiniennes, et dans celles-ci, ont été rapportées de façon répétée chez les patients traités par voretigene neparvovec [239]. À ce jour, plusieurs hypothèses sont avancées : toxicité retardée de la procédure elle-même, toxicité du virus, excès de production de la protéine RPE65 entraînant un détournement de la machinerie cellulaire. Ces observations motivent la recherche d'autres options pour administrer les vecteurs viraux.

Voie intravitréenne

L'injection intravitréenne (IVT) est réalisée sous anesthésie locale, à l'exception des enfants. Bien que considérées comme relativement sûres, les injections IVT comportent un risque de complications. L'endophtalmie est l'une des principales complications post-injection, avec des taux compris autour de 0,021 % [240]. Les autres complications observées incluent : le décollement de rétine (0,08 %), les déchirures rétiniennes, la cataracte, l'hémorragie intravitréenne et l'hypertonie oculaire transitoire [241].

L'incapacité des vecteurs AAV de transduire les cellules rétiniennes externes via des injections IVT est due principalement à l'effet de dilution, à la neutralisation potentielle de la capside, car elle n'est pas confinée au compartiment sous-rétinien, et à la présence de la MLI, séparant le vitré de la rétine neurale. Une possible solution est l'utilisation des vecteurs mutants. De nouvelles variantes d'AAV identifiées, présentant une mutation des tyrosines de capside, peuvent améliorer la transduction de la rétine externe [242], mais l'efficacité dans les yeux murins ne permet pas de prédire de manière fiable l'efficacité chez les primates [243]. Des réaction inflammatoires constantes, parfois majeures et non prédictibles, sont observées après l'injection IVT d'AAV [244].

Finalement, la biodistribution extraoculaire et l'excrétion de l'AAV après l'injection IVT sont considérables, en particulier dans le sang et le tissu lymphatique. Par conséquent, une réponse immunitaire contre l'AAV peut être observée 7 jours après l'injection [231].

Injection sous la membrane limitante interne

La MLI de la rétine est l'une des principales barrières à la transfection de la rétine externe après injection IVT d'un vecteur viral. Des études ont montré que le pelage de la MLI après vitrectomie améliore la transfection virale dans la rétine externe [245, 246]. L'injection sous la MLI a également été proposée comme technique alternative [247] afin d'éviter le décollement de rétine associé à l'administration sous-rétinienne, mais aussi la diffusion du vecteur dans la cavité vitréenne et la réponse immunitaire associée à l'administration intravitréenne. Plus précisément, un mélange de produit viscoélastique (Healon®) et d'AAV a été placé dans l'espace entre la MLI et la rétine neurale chez des macaques. Les auteurs n'ont rapporté aucune inflammation, ni de changement structurel important aux examens ophtalmologiques ou par tomographie par cohérence optique [247].

Injection transsclérale

L'injection transsclérale à l'aide de microaiguilles a été évaluée chez des primates pour accéder à l'espace sous-rétinien ou suprachoroïdien sans avoir besoin d'effectuer une vitrectomie ou une rétinotomie [248, 249]. Les injections suprachoroïdiennes de l'AAV8 ont montré une expression transgénique périphérique étendue dans l'EP. La réponse immunitaire humorale systémique serait moins prononcée qu'avec l'administration intravitréenne [249, 250].

Bibliographie

Les références peuvent être consultées en ligne à l'adresse suivante : http://www.em-consulte.com/e-complement/477020.

Bibliographie

34.1. Vecteurs viraux pour la thérapie génique rétinienne

[1] Arbabi A, Liu A, Ameri H. Gene therapy for inherited retinal degeneration. J Ocular Pharmacol Ther 2019;35(2):79–97.

[2] Bordet T, Behar-Cohen F. Ocular gene therapies in clinical practice : viral vectors and nonviral alternatives. Drug Discovery Today 2019;24(8):1685–93.

[3] Cideciyan AV, Jacobson SG, Drack AV, et al. Effect of an intravitreal antisense oligonucleotide on vision in Leber congenital amaurosis due to a photoreceptor cilium defect. Nature Med 2019;25(2):225–8.

[4] Wang D, Tai PWL, Gao G. Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery. Nature Rev Drug Discov 2019;18(5):358–78.

[5] Zufferey R, Nagy D, Mandel RJ, et al. Multiply attenuated lentiviral vector achieves efficient gene delivery in vivo. Nature Biotechnol 1997;15(9):871–5.

[6] Samulski RJ, Chang LS, Shenk T. Helper-free stocks of recombinant adeno-associated viruses : normal integration does not require viral gene expression. J Virol 1989;63(9):3822–8.

[7] Xiao X, Xiao W, Li J, Samulski RJ. A novel 165-base-pair terminal repeat sequence is the sole cis requirement for the adeno-associated virus life cycle. J Virol 1997;71(2):941–8.

[8] Tornabene P, Trapani I, Minopoli R, et al. Intein-mediated protein trans-splicing expands adeno-associated virus transfer capacity in the retina. Sci Translat Med 2019;11(492).

[9] Trapani I, Tornabene P, Auricchio A. Large gene delivery to the retina with AAV vectors : are we there yet ? Gene Ther 2021;28(5):220–2.

[10] McCarty DM, Monahan PE, Samulski RJ. Self-complementary recombinant adeno-associated virus (scAAV) vectors promote efficient transduction independently of DNA synthesis. Gene Ther 2001;8(16):1248–54.

[11] Yokoi K, Kachi S, Zhang HS, et al. Ocular gene transfer with self-complementary AAV vectors. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007;48(7):3324–8.

[12] Garita-Hernandez M, Routet F, Guibbal L, et al. AAV-mediated gene delivery to 3D retinal organoids derived from human induced pluripotent stem cells. Int J Mol Sci 2020;21(3).

[13] Nonnenmacher M, Weber T. Intracellular transport of recombinant adeno-associated virus vectors. Gene Ther 2012;19(6):649–58.

[14] Miyake K, Miyake N, Yamazaki Y, et al. Serotype-independent method of recombinant adeno-associated virus (AAV) vector production and purification. J Nippon Med School =. Nippon Ika Daigaku Zasshi 2012;79(6):394–402.

[15] Cavazzana M, Bushman FD, Miccio A, et al. Gene therapy targeting haematopoietic stem cells for inherited diseases : progress and challenges. Nature Rev Drug Discov 2019;18(6):447–62.

[16] Guimaraes TAC, Georgiou M, Bainbridge JWB, Michaelides M. Gene therapy for neovascular age-related macular degeneration : rationale, clinical trials and future directions. Br J Ophthalmol 2021;105(2):151–7.

[17] Khatib TZ, Martin KR. Protecting retinal ganglion cells. Eye (Lond) 2017;31(2):218–24.

[18] Campochiaro PA, Nguyen QD, Shah SM, et al. Adenoviral vector-delivered pigment epithelium-derived factor for neovascular age-related macular degeneration : results of a phase I clinical trial. Hum Gene Ther 2006;17(2):167–76.

[19] Acland GM, Aguirre GD, Ray J, et al. Gene therapy restores vision in a canine model of childhood blindness. Nat Genet 2001;28(1):92–5.

[20] Bainbridge JW, Smith AJ, Barker SS, et al. Effect of gene therapy on visual function in Leber's congenital amaurosis. N Engl J Med 2008;358(21):2231–9.

[21] Hauswirth WW, Aleman TS, Kaushal S, et al. Treatment of leber congenital amaurosis due to RPE65 mutations by ocular subretinal injection of adeno-associated virus gene vector : short-term results of a phase I trial. Hum Gene Ther 2008;19(10):979–90.

[22] Maguire AM, Simonelli F, Pierce EA, et al. Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. N Engl J Med 2008;358(21):2240–8.

[23] Russell S, Bennett J, Wellman JA, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy : a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet 2017;390(10097):849–60.

[24] Ashtari M, Cyckowski LL, Monroe JF, et al. The human visual cortex responds to gene therapy-mediated recovery of retinal function. J Clin Invest 2011;121(6):2160–8.

[25] Jacobson SG, Cideciyan AV, Sumaroka A, et al. Outcome measures for clinical trials of Leber congenital amaurosis caused by the intronic mutation in the CEP290 gene. Invest Ophthalmol Vis Sci 2017;58(5):2609–22.

[26] Le Meur G, Lebranchu P, Billaud F, et al. Safety and long-term efficacy of AAV4 gene therapy in patients with RPE65 Leber congenital amaurosis. Mol Ther 2018;26(1):256–68.

[27] Cideciyan AV, Jacobson SG, Beltran WA, et al. Human retinal gene therapy for Leber congenital amaurosis shows advancing retinal degeneration despite enduring visual improvement. Proc Natl Acad Sci USA 2013;110(6):E517–25.

[28] Bainbridge JW, Mehat MS, Sundaram V, et al. Long-term effect of gene therapy on Leber's congenital amaurosis. New England J Med 2015;372(20):1887–97.

[29] Matet A, Kostic C, Bemelmans AP, et al. Evaluation of tolerance to lentiviral LV-RPE65 gene therapy vector after subretinal delivery in non-human primates. Translat Res 2017;188(40-57), e4.

[30] Ghazi NG, Abboud EB, Nowilaty SR, et al. Treatment of retinitis pigmentosa due to MERTK mutations by ocular subretinal injection of adeno-associated virus gene vector : results of a phase I trial. Hum Genet 2016;135(3):327–43.

[31] Williams DS, Lopes VS. Gene therapy strategies for Usher syndrome type 1B. Adv Exp Med Biol 2012;723:235–42.

[32] Zallocchi M, Binley K, Lad Y, et al. EIAV-based retinal gene therapy in the shaker1 mouse model for usher syndrome type 1B : development of UshStat. PloSOne 2014;9(4), e94272.

[33] Cereso N, Pequignot MO, Robert L, et al. Proof of concept for AAV2/5-mediated gene therapy in iPSC-derived retinal pigment epithelium of a choroideremia patient. Mol Ther 2014;1:14011.

[34] Vasireddy V, Mills JA, Gaddameedi R, et al. AAV-mediated gene therapy for choroideremia : preclinical studies in personalized models. PloSOne 2013;8(5), e61396.

[35] MacLaren RE, Groppe M, Barnard AR, et al. Retinal gene therapy in patients with choroideremia : initial findings from a phase 1/2 clinical trial. Lancet 2014;383(9923):1129–37.

[36] Fischer MD, Ochakovski GA, Beier B, et al. Efficacy and safety of retinal gene therapy using adeno-associated virus vector for patients with choroideremia : a randomized clinical trial. JAMA Ophthalmol 2019;137(11):1247–54.

[37] Xue K, Jolly JK, Barnard AR, et al. Beneficial effects on vision in patients undergoing retinal gene therapy for choroideremia. Nature Med 2018;24(10):1507–12.

[38] McDonald IM, Moen C, Duncan JL, et al. Perspectives on gene therapy : choroideremia represents a challenging model for the treatment of other inherited retinal degenerations. Translat Vis Sci Technol 2020;9(3):17.

[39] Kostic C, Arsenijevic Y. Animal modelling for inherited central vision loss. J Pathol 2016;238(2):300–10.

[40] Garafalo AV, Cideciyan AV, Heon E, et al. Progress in treating inherited retinal diseases : Early subretinal gene therapy clinical trials and candidates for future initiatives. Progr Retin Eye Res 2020;77, 100827.

[41] Banin E, Gootwine E, Obolensky A, et al. Gene augmentation therapy restores retinal function and visual behavior in a sheep model of CNGA3 achromatopsia. Mol Ther 2015;23(9):1423–33.

[42] Ofri R, Averbukh E, Ezra-Elia R, et al. Six years and counting : restoration of photopic retinal function and visual behavior following gene augmentation therapy in a sheep model of CNGA3 achromatopsia. Hum Gene Ther 2018;29(12):1376–86.

[43] Komaromy AM, Alexander JJ, Rowlan JS, et al. Gene therapy rescues cone function in congenital achromatopsia. Hum Mol Gen 2010;19(13):2581–93.
[44] Reichel FF, Dauletbekov DL, Klein R, et al. AAV8 can induce innate and adaptive immune response in the primate eye. Mol Ther 2017;25(12):2648–60.
[45] Fischer MD, Hickey DG, Singh MS, MacLaren RE. Evaluation of an optimized injection system for retinal gene therapy in human patients. Hum Gene Ther Methods 2016;27(4):150–8.
[46] Xue K, Groppe M, Salvetti AP, MacLaren RE. Technique of retinal gene therapy : delivery of viral vector into the subretinal space. Eye (Lond) 2017;31(9):1308–16.
[47] Le Meur G, Stieger K, Smith AJ, et al. Restoration of vision in RPE65-deficient Briard dogs using an AAV serotype 4 vector that specifically targets the retinal pigmented epithelium. Gene Ther 2007;14(4):292–303.
[48] Meng D, Ragi SD, Tsang SH. Therapy in rhodopsin-mediated autosomal dominant retinitis pigmentosa. Mol Ther 2020;28(10):2139–49.
[49] Narasimhan I, Murali A, Subramanian K, et al. Autosomal dominant retinitis pigmentosa with toxic gain of function : Mechanisms and therapeutics. Eur J Ophthalmol 2020. 1120672120957605.
[50] Dias MF, Joo K, Kemp JA, et al. Molecular genetics and emerging therapies for retinitis pigmentosa : basic research and clinical perspectives. Prog Retin Eye Res 2018;63:107–31.
[51] Cideciyan AV, Aleman TS, Boye SL, et al. Human gene therapy for RPE65 isomerase deficiency activates the retinoid cycle of vision but with slow rod kinetics. Proc Natl Acad Sci USA 2008;105(39):15112–7.
[52] Georgiadis A, Tschernutter M, Bainbridge JW, et al. AAV-mediated knockdown of peripherin-2 in vivo using miRNA-based hairpins. Gene Ther 2010;17(4):486–93.
[53] Tam LC, Kiang AS, Campbell M, et al. Prevention of autosomal dominant retinitis pigmentosa by systemic drug therapy targeting heat shock protein 90 (Hsp90). Hum Mol Gen 2010;19(22):4421–36.
[54] Coco-Martin RM, Sanchez-Tocino HT, Desco C, et al. PRPH2-related retinal diseases : broadening the clinical spectrum and describing a new mutation. Genes 2020;11(7).
[55] Conley D, Siegal ML, Domingue BW, et al. Testing the key assumption of heritability estimates based on genome-wide genetic relatedness. J Hum Gen 2014;59(6):342–5.
[56] Petrs-Silva H, Yasumura D, Matthes MT, et al. Suppression of rds expression by siRNA and gene replacement strategies for gene therapy using rAAV vector. Adv Exp.
Med Biol. 723; 2012. p. 215–23.
[57] De Silva SR, Barnard AR, Hughes S, et al. Long-term restoration of visual function in end-stage retinal degeneration using subretinal human melanopsin gene therapy. Proc Natl Acad Sci USA 2017;114(42):11211–6.
[58] van Wyk M, Pielecka-Fortuna J, Lowel S, Kleinlogel S. Restoring the ON switch in blind retinas : opto-mGluR6, a next-generation, cell-tailored optogenetic Tool. PLoS Biology 2015;13(5), e1002143.
[59] Hulliger EC, Hostettler SM, Kleinlogel S. Empowering retinal gene therapy with a specific promoter for human rod and cone ON-bipolar cells. Mol Ther 2020;17:505–19.
[60] Busskamp V, Duebel J, Balya D, et al. Genetic reactivation of cone photoreceptors restores visual responses in retinitis pigmentosa. Science 2010;329(5990):413–7.
[61] Nelidova D, Morikawa RK, Cowan CS, et al. Restoring light sensitivity using tunable near-infrared sensors. Science 2020;368(6495):1108–13.
[62] Suzuki K, Tsunekawa Y, Hernandez-Benitez R, et al. In vivo genome editing via CRISPR/Cas9 mediated homology-independent targeted integration. Nature 2016;540(7631):144–9.
[63] Giannelli SG, Luoni M, Castoldi V, et al. Cas9/sgRNA selective targeting of the P23H Rhodopsin mutant allele for treating retinitis pigmentosa by intravitreal AAV9.PHP.B-based delivery. Hum Mol Gen 2018;27(5):761–79.
[64] Maeder ML, Stefanidakis M, Wilson CJ, et al. Development of a gene-editing approach to restore vision loss in Leber congenital amaurosis type 10. Nature Med 2019;25(2):229–33.
[65] Nishiguchi KM, Fujita K, Miya F, et al. Single AAV-mediated mutation replacement genome editing in limited number of photoreceptors restores vision in mice. Nature Com 2020;11(1):482.
[66] Doudna JA. The promise and challenge of therapeutic genome editing. Nature 2020;578(7794):229–36.
[67] Hirakawa MP, Krishnakumar R, Timlin JA, et al. Gene editing and CRISPR in the clinic : current and future perspectives. Bioscience Reports 2020;40(4).

34.2. Thérapie génique non virale

[68] Maguire AM. Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. N Engl J Med 2008;358(21):2240–8.
[69] Hauswirth WW. Treatment of leber congenital amaurosis due to RPE65 mutations by ocular subretinal injection of adeno-associated virus gene vector : short-term results of a phase I trial. Hum Gene Ther 2008;19(10):979–90.
[70] Jacobson SG. Gene therapy for leber congenital amaurosis caused by RPE65 mutations : safety and efficacy in 15 children and adults followed up to 3 years. Arch Ophthalmol 2012;130(1):9–24.
[71] Simonelli F. Gene therapy for Leber's congenital amaurosis is safe and effective through 1.5 years after vector administration. Mol Ther 2010;18(3):643–50.
[72] Ramachandran PS. Evaluation of dose and safety of AAV7m8 and AAV8BP2 in the non-human primate retina. Hum Gene Ther 2017;28(2):154–67.
[73] Grieger JC, Samulski RJ. Packaging capacity of adeno-associated virus serotypes : impact of larger genomes on infectivity and postentry steps. J Virol 2005;79(15):9933–44.
[74] Maddalena A. Triple vectors expand AAV transfer capacity in the retina. Mol Ther 2018;26(2):524–41.
[75] EMA. Public summary of opinion on orphan designation. Mixture of two adeno-associated viral vectors serotype 8 containing the 5'- half sequence of human MYO7A gene and the 3'-half sequence of human MYO7A gene for the treatment of Usher syndrome ; 2015.
[76] Lopes VS. Retinal gene therapy with a large MYO7A cDNA using adeno-associated virus. Gene Ther 2013;20(8):824–33.
[77] Smith DC. AAV Vector manufacturing - Challenges & opportunities in the manufacturing of AAV vectors used in the delivery of gene therapy treatments. Drug Devel Deliv 2017. https://drug-dev.com/aav-vector-manufacturing-challenges-opportunities-in-the-manufacturing-of-aav-vectors-used-in-the-delivery-of-gene-therapy-treatments/.
[78] Clement N, Grieger JC. Manufacturing of recombinant adeno-associated viral vectors for clinical trials. Mol Ther Methods Clin Dev 2016;3:16002.
[79] Kaemmerer WF. How will the field of gene therapy survive its success ? Bioeng Transl Med 2018;3(2):166–77.
[80] Battaglia L. Application of lipid nanoparticles to ocular drug delivery. Expert Opin Drug Deliv 2016;13(12):1743–57.
[81] Wang Y. Lipid nanoparticles for ocular gene delivery. J Funct Biomater 2015;6(2):379–94.
[82] Tsai CH. Ocular drug delivery : role of degradable polymeric nanocarriers for ophthalmic application. Int J Mol Sci 2018;19(9).
[83] Masse F, Ouellette M, Lamoureux G, et al. Gold nanoparticles in ophthalmology. Med Res Rev 2019;39(1):302–7.
[84] Oliveira AV. Non-viral strategies for ocular gene delivery. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl 2017;77:1275–89.
[85] Zulliger R. Non-viral therapeutic approaches to ocular diseases : an overview and future directions. J Control Release 2015;219:471–87.
[86] Chen X. Cell surface nucleolin serves as receptor for DNA nanoparticles composed of pegylated polylysine and DNA. Mol Ther 2008;16(2):333–42.
[87] Han Z. Direct gene transfer with compacted DNA nanoparticles in retinal pigment epithelial cells : expression, repeat delivery and lack of toxicity. Nanomedicine (Lond) 2012;7(4):521–39.
[88] Koirala A. S/MAR-containing DNA nanoparticles promote persistent RPE gene expression and improvement in RPE65-associated LCA. Hum Mol Genet 2013;22(8):1632–42.
[89] Adijanto J, Naash MI. Nanoparticle-based technologies for retinal gene therapy. Eur J Pharm Biopharm 2015;95(Pt B):353–67.

[90] Kelley RA. DNA nanoparticles are safe and nontoxic in non-human primate eyes. Int J Nanomedicine 2018;13:1361–79.
[91] Andrieu-Soler C. Single-stranded oligonucleotide-mediated in vivo gene repair in the rd1 retina. Mol Vis 2007;13:692–706.
[92] Souied EH. Non-invasive gene transfer by iontophoresis for therapy of an inherited retinal degeneration. Exp Eye Res 2008;87(3):168–75.
[93] Sharma A. Polyethylenimine-conjugated gold nanoparticles : gene transfer potential and low toxicity in the cornea. Nanomedicine 2011;7(4):505–13.
[94] Cervia LD, Yuan F. Current progress in electrotransfection as a nonviral method for gene delivery. Mol Pharm 2018;15(9):3617–24.
[95] Czugala M. Efficient and safe gene delivery to human corneal endothelium using magnetic nanoparticles. Nanomedicine (Lond) 2016;11(14):1787–800.
[96] Wan C. Gene therapy for ocular diseases meditated by ultrasound and microbubbles (Review). Mol Med Rep 2015;12(4):4803–14.
[97] Batabyal S. Ultrafast laser-assisted spatially targeted optoporation into cortical axons and retinal cells in the eye. J Biomed Opt 2017;22(6):60504.
[98] Rosazza C. Gene electrotransfer : a mechanistic perspective. Curr Gene Ther 2016;16(2):98–129.
[99] Lambricht L. Clinical potential of electroporation for gene therapy and DNA vaccine delivery. Expert Opin Drug Deliv 2016;13(2):295–310.
[100] Sersa G. Electrochemotherapy of tumors as in situ vaccination boosted by immunogene electrotransfer. Cancer Immunol Immunother 2015;64(10):1315–27.
[101] Matsuda T, Cepko CL. Electroporation and RNA interference in the rodent retina in vivo and in vitro. Proc Natl Acad Sci U S A 2004;101(1):16–22.
[102] Chalberg TW. Gene transfer to rabbit retina with electron avalanche transfection. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006;47(9):4083–90.
[103] Johnson CJ. Technical brief : subretinal injection and electroporation into adult mouse eyes. Mol Vis 2008;14:2211–26.
[104] Touchard E. Suprachoroidal electrotransfer : a nonviral gene delivery method to transfect the choroid and the retina without detaching the retina. Mol Ther 2012;20(8):1559–70.
[105] Dezawa M. Gene transfer into retinal ganglion cells by in vivo electroporation : a new approach. Micron 2002;33(1):1–6.
[106] Nickerson JM. DNA delivery in adult mouse eyes : an update with corneal outcomes. Methods Mol Biol 2014;1121:165–77.
[107] Bloquel C. Plasmid electrotransfer of eye ciliary muscle : principles and therapeutic efficacy using hTNF-alpha soluble receptor in uveitis. FASEBJ 2006;20(2):389–91.
[108] Touchard E. Effects of ciliary muscle plasmid electrotransfer of TNF-alpha soluble receptor variants in experimental uveitis. Gene Ther 2009;16(7):862–73.
[109] Touchard E. The ciliary smooth muscle electrotransfer : basic principles and potential for sustained intraocular production of therapeutic proteins. J Gene Med 2010;12(11):904–19.
[110] El Sanharawi M. Protein delivery for retinal diseases : from basic considerations to clinical applications. Prog Retin Eye Res 2010;29(6):443–65.
[111] Touchard E. Non-viral gene therapy for GDNF production in RCS rat : the crucial role of the plasmid dose. Gene Ther 2012;19(9):886–98.
[112] El Sanharawi M. Long-term efficacy of ciliary muscle gene transfer of three sFlt-1 variants in a rat model of laser-induced choroidal neovascularization. Gene Ther 2013;20(11):1093–103.
[113] Picard E. Targeting iron-mediated retinal degeneration by local delivery of transferrin. Free Radic Biol Med 2015;89:1105–21.
[114] Missel PJ. Simulating intravitreal injections in anatomically accurate models for rabbit, monkey, and human eyes. Pharm Res 2012;29(12):3251–72.
[115] Dick AD. Doyne lecture 2016 : intraocular health and the many faces of inflammation. Eye (Lond) 2017;31(1):87–96.
[116] Nguyen QD. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II) : a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2016;388(10050):1183–92.
[117] Calip GS. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors and risk of non-Hodgkin lymphoma in a cohort of adults with rheumatologic conditions. Int J Cancer 2018;143(5):1062–71.
[118] Kowalczuk L. Local ocular immunomodulation resulting from electrotransfer of plasmid encoding soluble TNF receptors in the ciliary muscle. Invest Ophthalmol Vis Sci 2009;50(4):1761–8.
[119] Touchard E. Non-viral ocular gene therapy, pEYS606, for the treatment of non-infectious uveitis : preclinical evaluation of the medicinal product. J Control Release 2018;285:244–51.
[120] Rosazza C. Endocytosis and endosomal trafficking of DNA after gene electrotransfer in vitro. Mol Ther Nucleic Acids 2016;5, e286.
[121] Cervia LD. Distinct effects of endosomal escape and inhibition of endosomal trafficking on gene delivery via electrotransfection. PLoS One 2017;12(2), e0171699.
[122] Koirala A. Episomal maintenance of S/MAR-containing non-viral vectors for RPE-based diseases. Adv Exp Med Biol 2014;801:703–9.
[123] Cideciyan AV. Effect of an intravitreal antisense oligonucleotide on vision in Leber congenital amaurosis due to a photoreceptor cilium defect. Nat Med 2019;25(2):225–8.
[124] Nguyen QD. Phase 1 dose-escalation study of a siRNA targeting the RTP801 gene in age-related macular degeneration patients. Eye (Lond) 2012;26(8):1099–105.
[125] Tsourounis M. Challenges in the development of drug/device and biologic/device combination products in the United States and European Union : a summary from the 2013 DIA meeting on combination products. Ther Innov Regul Sci 2015;49(2):239–48.

34.3. Thérapie génique des maladies du segment antérieur

[126] Mofidfar M, Abdi B, Ahadian S, et al. Drug delivery to the anterior segment of the eye : a review of current and future treatment strategies. Int J Pharm 2021;607, 120924.
[127] Lebreton L, Touchard E, Benard R, et al. Electroporation device. Paris ; 20180289958 ; 2018.
[128] Lafond M, Aptel F, Mestas JL, Lafon C. Ultrasound-mediated ocular delivery of therapeutic agents : a review. Expert Opin Drug Deliv 2017;14(4):539–50.
[129] Jumelle C, Mauclair C, Houzet J, et al. Delivery of molecules into human corneal endothelial cells by carbon nanoparticles activated by femtosecond laser. PloS One 2015;10(7), e0132023.
[130] Chakravarty P, Qian W, El-Sayed MA, Prausnitz MR. Delivery of molecules into cells using carbon nanoparticles activated by femtosecond laser pulses. Nat Nanotechnol 2010;5(8):607–11.
[131] Bachu R, Chowdhury P, Al-Saedi Z, et al. Ocular drug delivery barriers–Role of nanocarriers in the treatment of anterior segment ocular diseases. Pharmaceutics 2018;10:28.
[132] Amador C, Shah R, Ghiam S, et al. Gene therapy in the anterior eye segment. Curr Gene Ther 2021.
[133] Li C, Pang K, Du L, Wu X. Efficacy of voriconazole corneal intrastromal injection for the treatment of fungal keratitis. J Ophthalmol 2021;2021:5597003.
[134] Bemelmans AP, Arsenijevic Y, Majo F. Efficient lentiviral gene transfer into corneal stroma cells using a femtosecond laser. Gene Ther 2009;16(7):933–8.
[135] Tan J, Wang X, Cai S, et al. C3 Transferase-expressing scAAV2 transduces ocular anterior segment tissues and lowers intraocular pressure in mouse and monkey. Mol Ther Methods Clin Dev 2020;17:143–55.
[136] Henderson NC, Rieder F, Wynn TA. Fibrosis: from mechanisms to medicines. Nature 2020;587(7835):555–66.
[137] Saika S, Yamanaka O, Sumioka T, et al. Fibrotic disorders in the eye : targets of gene therapy. Prog Retin Eye Res 2008;27(2):177–96.
[138] Gupta S, Rodier JT, Sharma A, et al. Targeted AAV5-Smad7 gene therapy inhibits corneal scarring in vivo. PloS One 2017;12(3), e0172928.
[139] Yamanaka O, Ikeda K, Saika S, et al. Gene transfer of Smad7 modulates injury-induced conjunctival wound healing in mice. Mol Vis 2006;12:841–51.
[140] Diebold Y, García-Posadas L. Is the conjunctiva a potential target for advanced therapy medicinal products ? Pharmaceutics 2021;13(8):1140.

[141] Song L, Llanga T, Conatser LM, et al. Serotype survey of AAV gene delivery via subconjunctival injection in mice. Gene Ther 2018 ;25(6):402–14.
[142] Chun YY, Yap ZL, Seet LF, et al. Positive-charge tuned gelatin hydrogel-siSPARC injectable for siRNA anti-scarring therapy in post glaucoma filtration surgery. Sci Rep 2021 ;11(1):1470.
[143] Higa A, Sakai H, Sawaguchi S, et al. Prevalence of and risk factors for cornea guttata in a population-based study in a southwestern island of Japan : the Kumejima study. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960 2011 ;129(3):332–6.
[144] Zoega GM, Fujisawa A, Sasaki H, et al. Prevalence and risk factors for cornea guttata in the Reykjavik Eye Study. Ophthalmology 2006 ;113(4):565–9.
[145] Price MO, Mehta JS, Jurkunas UV, Price FW. Corneal endothelial dysfunction : Evolving understanding and treatment options. Prog Retin Eye Res 2021 ;82, 100904.
[146] Gain P, Jullienne R, He Z, et al. Global survey of corneal transplantation and eye banking. JAMA Ophthalmol 2016 ;134(2):167–73.
[147] Dunker SL, Armitage WJ, Armitage M, et al. Practice patterns of corneal transplantation in Europe : first report by the European Cornea and Cell Transplantation Registry. J Cataract Refract Surg 2021 ;47(7):865–9.
[148] Wacker K, McLaren JW, Amin SR, et al. Corneal high-order aberrations and backscatter in Fuchs' endothelial corneal dystrophy. Ophthalmology 2015 ;122(8):1645–52.
[149] Kole R, Krainer AR, Altman S. RNA therapeutics : beyond RNA interference and antisense oligonucleotides. Nat Rev Drug Discov 2012 ;11(2):125–40.
[150] Zarouchlioti C, Sanchez-Pintado B, Hafford Tear NJ, et al. Antisense therapy for a common corneal dystrophy ameliorates TCF4 repeat expansion-mediated toxicity. Am J Hum Genet 2018 ;102(4):528–39.
[151] Català P, Thuret G, Skottman H, et al. Approaches for corneal endothelium regenerative medicine. Prog Retin Eye Res 2022 ;87, 100987.
[152] Weiss JS, Møller HU, Aldave AJ, et al. IC3D classification of corneal dystrophies- -edition 2. Cornea 2015 ;34(2):117–59.
[153] Nielsen NS, Poulsen ET, Lukassen MV, et al. Biochemical mechanisms of aggregation in TGFBI-linked corneal dystrophies. Prog Retin Eye Res 2020 ;77, 100843.
[154] Courtney DG, Atkinson SD, Moore JE, et al. Development of allele-specific gene-silencing siRNAs for TGFBI Arg124Cys in lattice corneal dystrophy type I. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014 ;55(2):977–85.
[155] Taketani Y, Kitamoto K, Sakisaka T, et al. Repair of the TGFBI gene in human corneal keratocytes derived from a granular corneal dystrophy patient via CRISPR/Cas9-induced homology-directed repair. Sci Rep 2017 ;7(1):16713.
[156] Liao H, Irvine AD, MacEwen CJ, et al. Development of allele-specific therapeutic siRNA in meesmann epithelial corneal dystrophy. PloS One 2011 ;6(12), e28582.
[157] Courtney DG, Moore JE, Atkinson SD, et al. CRISPR/Cas9 DNA cleavage at SNP-derived PAM enables both in vitro and in vivo KRT12 mutation-specific targeting. Gene Ther 2016 ;23(1):108–12.
[158] Rao PV, Pattabiraman PP, Kopczynski C. Role of the Rho GTPase/Rho kinase signaling pathway in pathogenesis and treatment of glaucoma : bench to bedside research. Exp Eye Res 2017 ;158:23–32.
[159] Rodriguez-Estevez L, Asokan P, Borrás T. Transduction optimization of AAV vectors for human gene therapy of glaucoma and their reversed cell entry characteristics. Gene Ther 2020 ;27(3-4):127–42.
[160] Tan J, Fan N, Wang N, et al. Effects of lentivirus-mediated C3 expression on trabecular meshwork cells and intraocular pressure. Invest Ophthalmol Vis Sci 2018 ;59(12):4937–44.
[161] Statistical Report. Eye Bank Association of America. https://restoresight.org/what-we-do/publications/statistical-report/.
[162] Barraquer RI, Pareja-Aricò L, Gómez-Benlloch A, Michael R. Risk factors for graft failure after penetrating keratoplasty. Medicine (Baltimore) 2019 ;98(17), e15274.
[163] Alio JL, Montesel A, El Sayyad F, et al. Corneal graft failure : an update. Br J Ophthalmol 2021 ;105(8):1049–58.
[164] Parker DG, Coster DJ, Brereton HM, et al. Lentivirus-mediated gene transfer of interleukin 10 to the ovine and human cornea. Clin Experiment Ophthalmol 2010 ;38(4):405–13.
[165] Klebe S, Sykes PJ, Coster DJ, et al. Prolongation of sheep corneal allograft survival by ex vivo transfer of the gene encoding interleukin-10. Transplantation 2001 ;71(9):1214–20.
[166] Gong N, Pleyer U, Volk HD, Ritter T. Effects of local and systemic viral interleukin-10 gene transfer on corneal allograft survival. Gene Ther 2007 ;14(6):484–90.
[167] Klebe S, Coster DJ, Sykes PJ, et al. Prolongation of sheep corneal allograft survival by transfer of the gene encoding ovine IL-12-p40 but not IL-4 to donor corneal endothelium. J Immunol Baltim Md 1950 2005 ;175(4):2219–26.
[168] Oral HB, Larkin DF, Fehervari Z, et al. Ex vivo adenovirus-mediated gene transfer and immunomodulatory protein production in human cornea. Gene Ther 1997 ;4(7):639–47.
[169] Nosov M, Wilk M, Morcos M, et al. Role of lentivirus-mediated overexpression of programmed death-ligand 1 on corneal allograft survival. Am J Transplant 2012 ;12(5):1313–22.
[170] Fuchsluger TA, Jurkunas U, Kazlauskas A, Dana R. Anti-apoptotic gene therapy prolongs survival of corneal endothelial cells during storage. Gene Ther 2011 ;18(8):778–87.
[171] Barcia RN, Dana MR, Kazlauskas A. Corneal graft rejection is accompanied by apoptosis of the endothelium and is prevented by gene therapy with bcl-xL. Am J Transplant 2007 ;7(9):2082–9.
[172] Lee S, Zheng M, Deshpande S, et al. IL-12 suppresses the expression of ocular immunoinflammatory lesions by effects on angiogenesis. J Leukoc Biol 2002 ;71(3):469–76.
[173] Chun S, Daheshia M, Kuklin NA, Rouse BT. Modulation of viral immunoinflammatory responses with cytokine DNA administered by different routes. J Virol 1998 ;72(7):5545–51.
[174] Noisakran S, Campbell IL, Carr DJ. Ectopic expression of DNA encoding IFN-alpha 1 in the cornea protects mice from herpes simplex virus type 1-induced encephalitis. J Immunol Baltim Md 1950 1999 ;162(7):4184–90.
[175] Yin D, Ling S, Wang D, et al. Targeting herpes simplex virus with CRISPR-Cas9 cures herpetic stromal keratitis in mice. Nat Biotechnol 2021 ;39(5):567–77.
[176] Ouyang H, Xue Y, Lin Y, et al. WNT7A and PAX6 define corneal epithelium homeostasis and pathogenesis. Nature 2014 ;511(7509):358–61.
[177] Ramaesh K, Ramaesh T, Dutton GN, Dhillon B. Evolving concepts on the pathogenic mechanisms of aniridia related keratopathy. Int J Biochem Cell Biol 2005 ;37(3):547–57.

34.4. Thérapie génique pour les neuropathies optiques héréditaires

[178] Yu-Wai-Man P, Newman NJ. Inherited eye-related disorders due to mitochondrial dysfunction. Hum Mol Genet 2017 ;26(R1):R12–20.
[179] Carelli V, Karanjia R, La Morgia C. Editorial : Hereditary optic neuropathies : a new perspective. Front Neurol 2021 ;12, 742484.
[180] Hage R, Vignal-Clermont C. Leber hereditary optic Neuropathy : review of treatment and management. Front Neurol 2021 ;12, 651639.
[181] Carelli V, Carbonelli M, de Coo IF, et al. International consensus statement on the clinical and therapeutic management of Leber hereditary optic neuropathy. J Neuroophthalmol 2017 ;37:371–81.
[182] Newman NJ, Carelli V, Taiel M, Yu-Wai-Man P. Visual outcomes in Leber hereditary optic neuropathy patients with the m.11778G>A (MTND4) mitochondrial DNA mutation. JNeuroophthalmol 2020 ;40:547–57.
[183] Ellouze S, Augustin S, Bouaita A, et al. Optimized allotopic expression of the human.
mitochondrial ND4 prevents blindness in a rat model of mitochondrial dysfunction. Am J Hum Genet 2008 ;83(3):373–87.
[184] Sahel JA, Newman NJ, Yu-Wai-Man P, et al. Gene therapies for the treatment of Leber hereditary optic neuropathy. Int Ophthalmol Clin 2021 ;61(4):195–208.
[185] Yu-Wai-Man P, Newman NJ, Carelli V, et al. Bilateral visual improvement with unilateral gene therapy injection for Leber hereditary optic neuropathy. Sci Transl Med 2020 ;12(573):eaaz7423.

[186] Newman NJ, Yu-Wai-Man P, Carelli V, et al. Intravitreal gene therapy vs. natural history in patients with Leber hereditary optic neuropathy carrying the m.11778G>A ND4 mutation : systematic review and indirect comparison. Front Neurol 2021 ;12, 662838.
[187] Calkins DJ, Yu-Wai-Man P, Newman NJ, et al. Biodistribution of intravitreal lenadogene nolparvovec gene therapy in nonhuman primates. Mol Ther Methods Clin Dev 2021 ;23:307–18.
[188] Liu HL, Yuan JJ, Zhang Y, et al. Factors associated with rapid improvement in visual acuity in patients with Leber's Hereditary Optic Neuropathy after gene therapy. Acta Ophthalmol 2020 ;98:e730–3.
[189] Guy J, Feuer WJ, Davis JL, et al. Gene therapy for Leber hereditary optic neuropathy : low- and medium-dose visual results. Ophthalmology 2017 ;124:1621–34.

34.5. Thérapie génique des neuropathies optiques

[190] Ducloyer JB, Le Meur G, Cronin T, et al. Gene therapy for retinitis pigmentosa. Med Sci 2020 ;36(6-7):607–15.
[191] Jorstad NL, Wilken MS, Grimes WN, et al. Stimulation of functional neuronal regeneration from Müller glia in adult mice. Nature 2017 ;548:103–7.
[192] Rossi A, Salvetti A. Integration of AAV vectors and insertional mutagenesis. Med Sci 2016 ;32:167–74.
[193] Seitz IP, Michalakis S, Wilhelm B, et al. Superior retinal gene transfer and biodistribution profile of subretinal versus intravitreal delivery of AAV8 in nonhuman primates. Invest Ophthalmol Vis Sci 2017 ;58:5792–801.
[194] Bejjani RA, Andrieu C, Bloquel C, et al. Electrically assisted ocular gene therapy. Surv Ophthalmol 2007 ;52(2):196–208.
[195] Khabou H, Dalkara D. Developments in gene delivery vectors for ocular gene therapy. Med Sci MS 2015 ;31:529–37.
[196] Rajiv RM, Lynn MM, Nishant RS. Novel insights into gene therapy in the cornea. Exp Eye Res 2021 ;202, 108361.
[197] Ljubimov AV, Saghizadeh M. Progress in corneal wound healing. Prog Retin Eye Res 2015 ;49:17–45.
[198] Ratican SE, Osborne A, Martin KR. Progress in gene therapy to prevent retinal ganglion cell loss in glaucoma and Leber's Hereditary Optic Neuropathy. Neural Plast 2018 ;2018:7108948.
[199] Lukaszewska-Smyk A, Kaluzni J. Prevention of posterior capsule opacification in experimental studies. Klin Oczna 2011 ;113(4-6):175–9.
[200] Kaplan J. Leber congenital amaurosis : from darkness to spotlight. Ophthalmic Genet 2008 ;29(3):92–8.
[201] Maguire AM, Russell S, Wellman JA, et al. Efficacy, safety, and durability of voretigene neparvovec-rzyl in RPE65 mutation-associated inherited retinal dystrophy : results of phase 1 and 3 trials. Ophthalmology 2019 ;126(9):1273–85.
[202] Testa F, Melillo P, Della Corte M, et al. Voretigene neparvovec gene therapy in clinical practice : treatment of the first two Italian pediatric patients. Transl Vis Sci Technol 2021 ;10(10):11.
[203] Gange WS, Sisk RA, Besirli CG, et al. Perifoveal chorioretinal atrophy after subretinal voretigene neparvovec-rzyl for RPE65-mediated Leber congenital amaurosis. Ophthalmol Retina 2022 ;6(1):58–64.
[204] Ducloyer JB, Le Meur G, Lebranchu P, et al. Macular fold complicating a subretinal injection of voretigene neparvovec. Ophthalmol Retina 2020 ;4(4):456–8.
[205] Banin E, Bandah-Rozenfeld D, Obolensky A, et al. Molecular anthropology meets genetic medicine to treat blindness in the North African Jewish population : human gene therapy initiated in Israel. Hum Gene Ther 2010 ;21(12):1749–57.
[206] Jacobson SG, Cideciyan AV, Ratnakaram R, et al. Gene therapy for leber congenital amaurosis caused by RPE65 mutations : safety and efficacy in 15 children and adults followed up to 3 years. Arch Ophthalmol 2012 ;130(1):9–24.
[207] Bainbridge JW, Mehat MS, Sundaram V, et al. Long-term effect of gene therapy on Leber's congenital amaurosis. N Engl J Med 2015 ;372(20):1887–97.
[208] Le Meur G, Lebranchu P, Billaud F, et al. Safety and long-term efficacy of AAV4 gene therapy in patients with RPE65 Leber congenital amaurosis. Mol Ther 2018 ;26(1):256–68.
[209] MacLaren RE, Groppe M, Barnard AR, et al. Retinal gene therapy in patients with choroideremia : initial findings from a phase 1/2 clinical trial. Lancet 2014 ;383(9923):1129–37.
[210] Edwards TL, Jolly JK, Groppe M, et al. Visual acuity after retinal gene therapy for choroideremia. N Engl J Med 2016 ;374(20):1996–8.
[211] Fischer D, Ochakovski A, Beier B, et al. Efficacy and safety of retinal gene therapy using adeno-associated virus vector for patients with choroideremia : a randomized clinical trial. JAMA Ophthalmol 2019 ;137(11):1247–54.
[212] Cehajic-Kapetanovic J, Xue K, Martinez-Fernandez de la Camara C, et al. Initial results from a first-in-human gene therapy trial on X-linked retinitis pigmentosa caused by mutations in RPGR. Nat Med 2020 ;26(3):354–9.
[213] Sahel JA, Boulanger-Scemama E, Pagot C, et al. Partial recovery of visual function in a blind patient after optogenetic therapy. Case Reports Nat Med 2021 ;27(7):1223–9.
[214] Akyol E, Lotery A. Gene, cell and antibody-based therapies for treatment of age-related macular degeneration. Biologics 2020 ;14:83–94.
[215] Heier J. Treatment of advanced dry age related macular degeneration with AAVCAGsCD59. ClinicalTrialsgov NCT03144999 2019.
[216] Kavanaghi D, Yu Y, Schramm EC, et al. Rare genetic variants in the CFI gene are associated with advanced age-related macular degeneration and commonly result on the reduced serum factor I levels. Hum Mol Genet 2015 ;1–10.
[217] Rakoczy EP, Lai C-M, Magno AL, et al. Gene therapy with recombinant adeno-associated vectors for neovascular age-related macular degeneration : 1 year follow-up of a phase 1 randomised clinical trial. Lancet 2015 ;386:2395–403.
[218] Constable IJ, Pierce CM, Lai C-M, et al. Phase 2A randomized clinical trial : safety and post hoc analysis of subretinal rAAV. sFLT-1 for wet age-relatedmacular degeneration. EBioMedicine 2016 ;14:168–75.
[219] Heier JS, Kherani S, Desai S, et al. Intravitreous injection of AAV2-sFLT01in patients with advanced neovascular age-related macular degeneration : a phase 1, open-label trial. Lancet 2017 ;390:50–61.
[220] Campochiaro PA, Lauer AK, Sohn EH, et al. Lentiviral vector gene transfer of endostatin/angiostatin for macular degeneration (GEM) study. Hum Gene Ther 2017 ;28:99–111.
[221] Guimaraes TAC, Georgiou M, Bainbridge JWB, Michaelides M. Gene therapy for neovascular age-related macular degeneration : rationale, clinical trials and future directions. Br J Ophthalmol 2021 ;105(2):151–7.
[222] Wang JH, Roberts GE, Liu GS. Updates on gene therapy for diabetic retinopathy. Curr Diab Rep 2020 ;20(7):22.
[223] Qi X, Sun L, Lewin AS, Hauswirth WW, Guy J. The mutant human ND4 subunit of complex I induces optic neuropathy in the mouse. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007 ;48(1):1–10.
[224] Wan X, Pei H, Zhao MJ, et al. Efficacy and safety of rAAV2-ND4 treatment for Leber's hereditary optic neuropathy. Sci Rep 2016 ;6(1):21587.
[225] Guy J, Feuer WJ, Davis JL, et al. Gene therapy for Leber hereditary optic neuropathy : low- and medium-dose visual results. Ophthalmology 2017 ;124(11):1621–34.
[226] Vignal C, Uretsky S, Fitoussi S, et al. Safety of rAAV2/2-ND4 gene therapy for Leber hereditary optic neuropathy. Ophthalmology 2018 ;125(6):945–7.
[227] Yu-Wai-Man P, Newman NJ, Carelli V, et al. Bilateral visual improvement with unilateral gene therapy injection for Leber hereditary optic neuropathy. Sci Transl Med 2020 ;12(573).

34.6. Voies d'administration des vecteurs viraux

[228] Dias MF, Joo K, Kemp JA, et al. Molecular genetics and emerging therapies for retinitis pigmentosa : Basic research and clinical perspectives. Prog Retin Eye Res 2018 ;63:107–31.
[229] Russell S, Bennett J, Wellman JA, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy : a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet 2017 ;390:849–60.

[230] Maguire AM, Russell S, Chung DC, et al. Durability of voretigene neparvovec for biallelic RPE65-mediated inherited retinal disease : phase 3 results at 3 and 4 years. Ophthalmology 2021 ;128(10):1460–8.
[231] Ochakovski GA, Bartz-Schmidt KU, Fischer MD. Retinal gene therapy : surgical vector delivery in the translation to clinical trials. Front Neurosci 2017 ;11:174.
[232] Auricchio A, Kobinger G, Anand V, et al. Exchange of surface proteins impacts on viral vector cellular specificity and transduction characteristics : the retina as a model. Hum Mol Genet 2001 ;10:3075–81.
[233] Weber M, Rabinowitz J, Provost N, et al. Recombinant adeno-associated virus serotype 4 mediates unique and exclusive long-term transduction of retinal pigmented epithelium in rat, dog, and nonhuman primate after subretinal delivery. Mol Ther 2003 ;7:774–81.
[234] Allocca M, Mussolino C, Garcia-Hoyos M, et al. Novel adeno-associated virus serotypes efficiently transduce murine photoreceptors. J Virol 2007 ;81:11372–80.
[235] Lebherz C, Maguire A, Tang W, et al. Novel AAV serotypes for improved ocular gene transfer. J Gene Med 2008 ;10:375–82.
[236] Lotery AJ, Yang GS, Mullins RF, et al. Adeno-associated virus type 5 : transduction efficiency and cell-type specificity in the primate retina. Hum Gene Ther 2003 ;14:1663–71.
[237] Bennett J, Wellman J, Marshall KA, et al. Safety and durability of effect of contralateral-eye administration of AAV2 gene therapy in patients with childhood-onset blindness caused by RPE65 mutations : a follow-on phase 1 trial. Lancet 2016 ;388:661–72.
[238] Jacobson SG, Acland GM, Aguirre GD, et al. Safety of recombinant adeno-associated virus type 2-RPE65 vector delivered by ocular subretinal injection. Mol Ther 2006 ;13:1074–84.
[239] Gange WS, Sisk RA, Besirli CG, et al. Perifoveal chorioretinal atrophy after subretinal voretigene neparvovec-rzyl for RPE65-mediated Leber congenital amaurosis. Ophthalmol Retina 2021 ;S2468-6530(21):00106–8.
[240] Dossarps D, Bron AM, Koehrer P, et al. Endophthalmitis after intravitreal injections : incidence, presentation, management, and visual outcome. Am J Ophthalmol 2015 ;160:17–25.e1.
[241] Jager RD, Aiello LP, Patel SC, Cunningham ET. Risks of intravitreous injection : a comprehensive review. Retina 2004 ;24:676–98.
[242] Dalkara D, Byrne LC, Klimczak RR, et al. In vivo-directed evolution of a new adeno-associated virus for therapeutic outer retinal gene delivery from the vitreous. Sci Transl Med 2013 ;5:189ra76.
[243] Petrs-Silva H, Dinculescu A, Li Q, et al. Novel properties of tyrosine-mutant AAV2 vectors in the mouse retina. Mol Ther 2011 ;19:293–301.
[244] Chan YK, Dick AD, Hall SM, et al. Inflammation in viral vector-mediated ocular gene therapy : a review and report from a workshop hosted by the Foundation Fighting Blindness, 9/2020. Transl Vis Sci Technol 2021 ;10:3.
[245] Teo KYC, Lee SY, Barathi AV, et al. Surgical removal of internal limiting membrane and layering of AAV vector on the retina under air enhances gene transfection in a nonhuman primate. Invest Ophthalmol Vis Sci 2018 ;59:3574–83.
[246] Takahashi K, Igarashi T, Miyake K, et al. Improved intravitreal AAV-mediated inner retinal gene transduction after surgical internal limiting membrane peeling in cynomolgus monkeys. Mol Ther 2017 ;25:296–302.
[247] Boye SE, Alexander JJ, Witherspoon CD, et al. Highly efficient delivery of adeno-associated viral vectors to the primate retina. Hum Gene Ther 2016 ;27:580–97.
[248] Chiang B, Jung JH, Prausnitz MR. The suprachoroidal space as a route of administration to the posterior segment of the eye. Adv Drug Deliv Rev 2018 ;126:58–66.
[249] Yiu G, Chung SH, Mollhoff IN, et al. Suprachoroidal and subretinal injections of AAV using transscleral microneedles for retinal gene delivery in nonhuman primates. Mol Ther Methods Clin Dev 2020 ;16:179–91.
[250] Chung SH, Mollhoff IN, Mishra A, et al. Host immune responses after suprachoroidal delivery of AAV8 in nonhuman primate eyes. Hum Gene Ther 2021 ;32:682–93.

This page intentionally left blank

CHAPITRE 35

Thérapies cellulaires

35.1. Thérapies cellulaires pour les pathologies du segment antérieur

V.M. BORDERIE, D. GHOUBAY, H. ROUARD

Introduction

Les thérapies cellulaires utilisées pour le traitement des pathologies du segment antérieur intéressent actuellement essentiellement la cornée. L'insuffisance en cellules souches limbiques a été la première pathologie traitée par thérapie cellulaire avec des résultats cliniques probants. Dans les œdèmes cornéens, la thérapie cellulaire endothéliale est au début du développement clinique. Pour les pathologies stromales, la thérapie cellulaire est à un stade de développement préclinique.

Thérapies cellulaires dans l'insuffisance en cellules souches limbiques

Le déficit en cellules souches limbiques résulte d'une altération de la fonction des cellules souches épithéliales cornéennes (cellules souches limbiques [CSL]) qui entraîne une altération de l'homéostasie de l'épithélium cornéen. Le syndrome de déficit en CSL est caractérisé par une invasion de la surface cornéenne par un épithélium avec une différenciation conjonctivale et, cliniquement, par une opacification et une vascularisation de l'épithélium cornéen avec une altération de la cicatrisation épithéliale cornéenne et des ulcères cornéens chroniques pouvant entraîner une perforation cornéenne, en plus d'une inflammation de la surface oculaire et de cicatrices stromales. Lorsqu'il est total, ce syndrome entraîne une invalidité majeure. La vision diminue habituellement sous le seuil légal de cécité. L'évaluation précise des yeux présentant une insuffisance limbique a été codifiée par une conférence de consensus qui a classifié les insuffisances limbiques en trois stades en fonction du pourcentage du limbe atteint et de la présence d'une atteinte de la cornée centrale (tableau 35-1) [1]. Globalement, l'étiologie la plus fréquente est de loin la perte complète des CSL secondaire à des brûlures oculaires graves.

Jusqu'à une date assez récente, aucun traitement n'était possible dans cette pathologie. Les progrès dans la compréhension de la physiologie du renouvellement de l'épithélium cornéen ont permis d'introduire des approches thérapeutiques, c'est-à-dire la transplantation de tissu limbique ou de CSL cultivées prélevées dans l'œil controlatéral sain (autogreffe, maladies unilatérales), ou à partir d'un œil de donneur décédé ou d'un donneur vivant apparenté (allogreffe, maladies bilatérales ou œil unique).

Tableau 35-1 – Classification de l'insuffisance en cellules souches limbiques.

		A	B	C
Stade I	Épithélium cornéen normal dans la zone centrale de 5 mm	< 50 % de la circonférence limbique atteinte	≥ 50 % mais < 100 % de la circonférence limbique atteinte	100 % de la circonférence limbique atteinte
Stade II	La zone centrale de 5 mm de la cornée est affectée	< 50 % de la circonférence limbique atteinte	≥ 50 % mais < 100 % de la circonférence limbique atteinte	
Stade III	Toute la surface cornéenne est affectée			

© 2023, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Les techniques de thérapie cellulaire ont été décrites pour la première fois en Italie, en Asie et aux États-Unis avec des résultats cliniques positifs [2–4]. Différents procédés de préparation du produit cellulaire à transplanter ont été proposés.

La greffe de cellules souches doit être précédée d'une prise en charge optimale de la surface oculaire. Celle-ci peut comporter la reconstruction des paupières et de la conjonctive, la correction d'une kératopathie neurotrophique associée à l'insuffisance limbique, un traitement anti-inflammatoire, le traitement de la sécheresse oculaire et du dysfonctionnement des glandes de Meibomius, l'éviction des collyres toxiques et des traitements systémiques délétères pour la surface oculaire, des collyres qui favorisent la cicatrisation épithéliale (sérum autologue ou allogénique) et l'adaptation d'une lentille sclérale.

La figure 35-1 résume la prise en charge actuelle des insuffisances limbiques.

THÉRAPIES CELLULAIRES DES INSUFFISANCES LIMBIQUES STADES IIB ET III UNILATÉRALES

TRANSPLANTATION DE CELLULES SOUCHES LIMBIQUES AUTOLOGUES CULTIVÉES EX VIVO

Pour réduire le risque de déficit limbique iatrogène sur l'œil controlatéral sain ou sur celui d'un donneur vivant apparenté, l'expansion ex vivo de CSL autologues à partir d'une petite biopsie limbique a été développée. En 1997, Pellegrini et al. ont montré que des greffes autologues de CSL obtenues à partir d'une biopsie limbique de 1 à 2 mm^2 et cultivées sur des fibroblastes murins 3T3 irradiés permettaient de restaurer la surface cornéenne chez 2 patients ayant une insuffisance limbique totale [2]. Des études à long terme confirment l'efficacité de cette approche [5]. En février 2015, l'Agence européenne des médicaments a approuvé un médicament de thérapie cellulaire fondé sur cette méthode de culture (Holoclar®).

Les divers protocoles de culture des CSL proposés diffèrent par leurs méthodes d'extraction des cellules du matériel de biopsie (grattage mécanique ou dissociation enzymatique), les types de substrats et de supports utilisés pour la culture (gel de fibrine, membrane amniotique, lentille de contact, collagène), la présence ou non de produits d'origine animale (milieux de culture et cellules nourricières ou *feeders*) [6]. La culture d'explants sur membrane amniotique a été couramment utilisée pour cultiver des CSL sans avoir besoin de *feeders* [7].

Un processus de préparation d'un produit de thérapie cellulaire a été accepté par l'agence de régulation française (Afssaps) pour un essai clinique (TC181) qui a débuté en 2007 [8, 9]. À titre d'exemple, le protocole utilisé pour la thérapie cellulaire auto- et allogénique (ClinicalTrials.gov Identifier : NCT01619189) était le suivant.

- Pour la transplantation autologue, une biopsie limbique superficielle d'une taille de 1 mm est réalisée dans l'œil controlatéral sain du patient sous anesthésie locale ou géné-

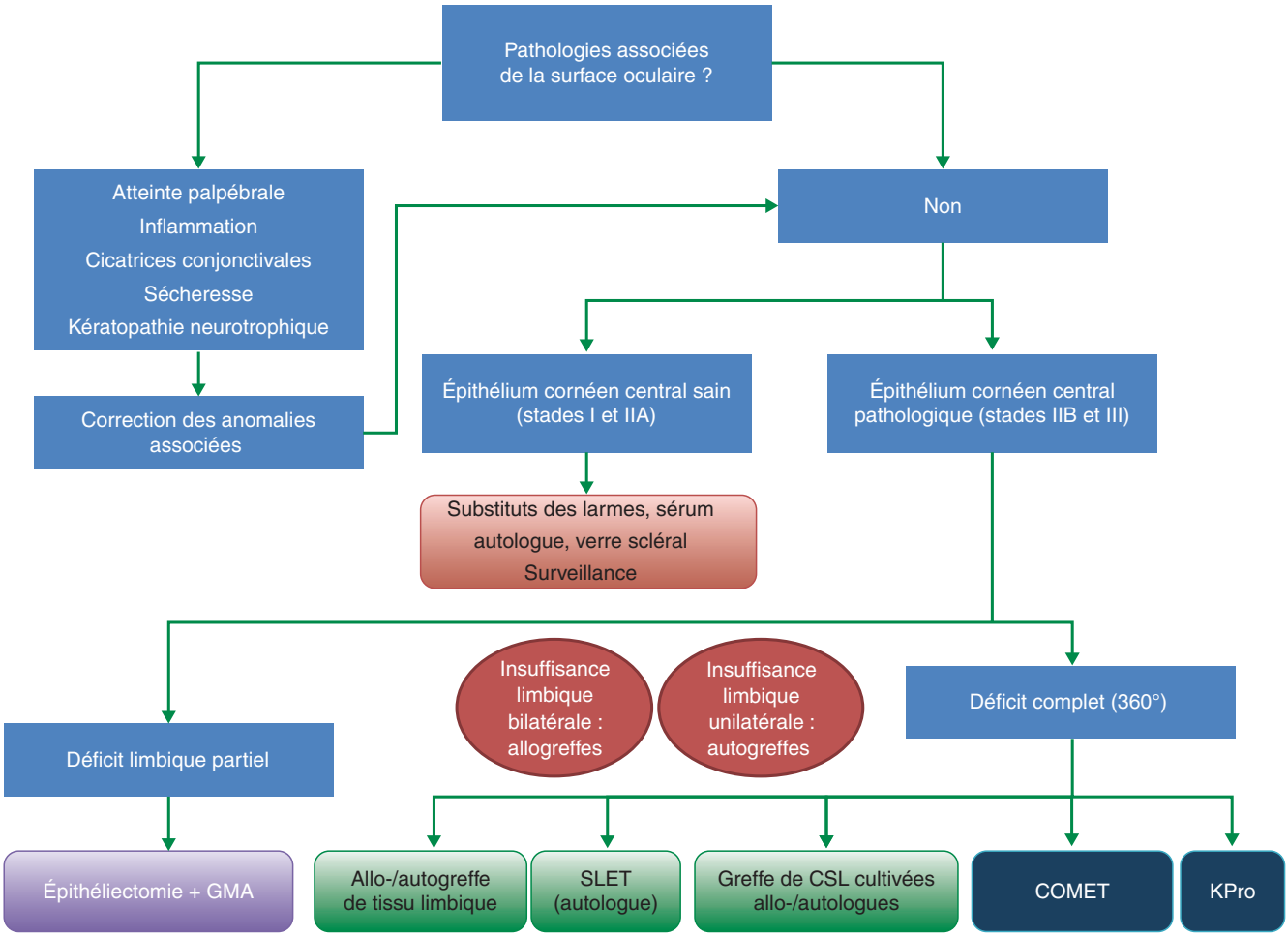


Fig. 35-1 ***Schéma de la prise en charge actuelle des insuffisances en cellules souches limbiques.***
COMET : *cultivated oral mucosal epithelium transplantation*; CSL : cellules souches limbiques; GMA : greffe de membrane amniotique; KPro : kératoprothèses; SLET : *simple limbal epithelial transplantation*.

rale 2 à 3 semaines avant la transplantation. L'explant est suturé sur une membrane amniotique humaine fixée sur une lamelle en plastique face épithéliale vers le haut avec un point de Vicryl® 10/0, transféré dans une plaque 6 puits avec 2 ml de milieu et immédiatement envoyé à température ambiante au laboratoire de culture cellulaire. Pour la transplantation allogénique, un greffon cornéen d'un donneur décédé est utilisé. Des biopsies limbiques superficielles sont prélevées sous hotte à flux laminaire. Une dissection stromale entre le stroma antérieur et le stroma moyen est réalisée à l'aide d'un couteau à 15° et la sclère est retirée avec des ciseaux. Six explants de longueur homogène (4 mm) sont découpés à l'aide de ciseaux. Ils sont fixés sur une membrane amniotique humaine suturée sur une lamelle de plastique face épithéliale vers le haut avec un point de Vicryl® 10/0 et transférés dans une plaque 6 puits avec 2 ml de milieu.

• Les CSL sont cultivées sans *feeders* dans du milieu de Green sans toxine cholérique pendant 14 à 21 jours. Le seul produit animal utilisé pour la croissance des cellules est le sérum de veau fœtal irradié et approuvé pour la conservation des greffons cornéens humains. Le milieu est composé d'un mélange de milieu Eagles modifié Dulbecco sans calcium et de milieu HAM F12 avec différents additifs : sérum de veau fœtal (10 %), tampon HEPES, insuline recombinante humaine, hydrocortisone, L-glutamine, tri-iodo-thyronine, adénine, pénicilline, streptomycine, amphotéricine B et EGF (facteur de croissance épithélial) recombinant humain.

• Les greffes sont effectuées sous anesthésie générale ou locale. Une péritomie limbique circulaire est réalisée avec des ciseaux, et l'épithélium et la fibrose sous-épithéliale recouvrant la surface cornéenne sont retirés. Les CSL cultivées sont protégées avec du hyaluronate de sodium et suturées à la surface cornéenne par des points séparés de Nylon 10/0. La conjonctive est ensuite suturée dans la région limbique avec du Vicryl® 10/0. Une lentille thérapeutique est placée à la fin de la chirurgie et retirée lorsque la cornée est réépithélialisée (fig. 35-2). Le traitement postopératoire comprend de la dexaméthasone topique et de l'ofloxacine, 4 fois par jour, pour tous les yeux, et de la ciclosporine topique 2 %, 4 fois par jour, en cas de greffe allogénique.

Le critère d'évaluation principal d'une greffe de cellules souches n'est pas défini précisément et varie suivant les études. On peut définir cliniquement un succès comme l'absence de récurrence des signes cliniques de déficit en CSL (opacification de l'épithélium cornéen, irrégularité de l'épithélium cornéen avec coloration tardive de la fluorescéine, vascularisation superficielle de la cornée) dans la cornée centrale. Il est donc utile de compléter par l'acuité visuelle et des mesures morphométriques objectives (intensité de la coloration de la cornée par la fluorescéine, surface cornéenne sans néovaisseaux superficiels, densité des cellules basales épithéliales cornéennes, phénotype et morphologie des cellules épithéliales cornéennes) [10].

Les taux de réussite de la transplantation de CSL autologues cultivées ex vivo vont de 63 % à 100 % ; à long terme, 50 % à 86 % des autogreffes sont considérées comme des succès (tableau 35-2). Ils sont donc similaires à ceux obtenus par greffe conjonctivo-limbique autologue (CLAU). Le taux d'amélioration de l'acuité visuelle (gain de 2 lignes ou plus) va de 62 % à 100 %. La transplantation de CSL autologues cultivées est associée à une survie élevée à long terme, à une amélioration remarquable de l'acuité visuelle et à une très faible fréquence d'événements indésirables [11]. La transplantation de tissu limbique autologue présentait une efficacité similaire, mais une sécurité moindre. Les principaux avantages des CSL autologues cultivées ex vivo sont l'origine autologue des CSL et la petite taille de la biopsie limbique. Toutefois, cette approche nécessite un laboratoire spécialisé pour cultiver les CSL, et les coûts sont élevés.

Il faut noter qu'avec la technique de culture de CSL dissociées, la qualité du greffon est évaluée avant la transplantation et le

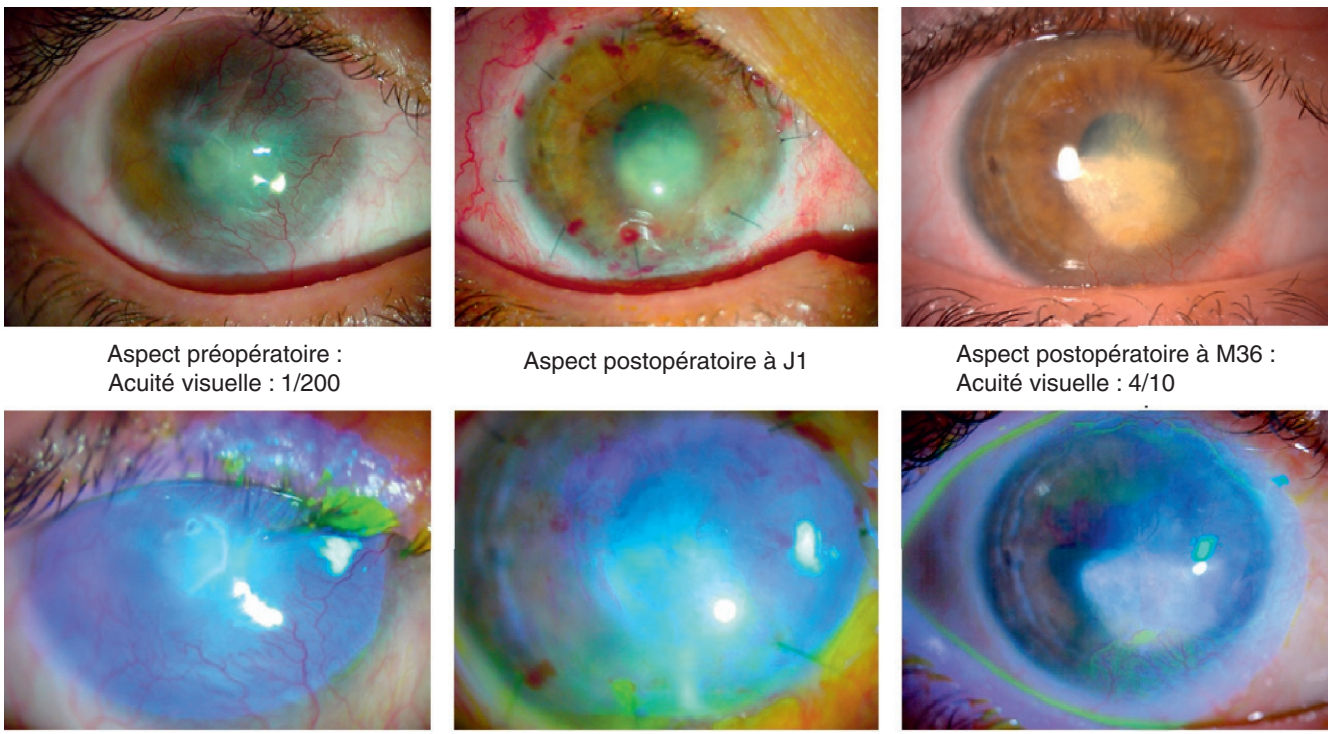


Fig. 35-2 ***Greffe de cellules souches limbiques autologues cultivées sur une membrane amniotique humaine à partir d'un explant limbique prélevé sur l'œil controlatéral sain.***
L'étiologie de l'insuffisance limbique était une brûlure oculaire sévère.

Tableau 35-2 – Reconstruction de l'épithélium cornéen avec des cellules souches limbiques autologues cultivées – études cliniques.

Étude	Technique	N	Suivi	Taux de succès	Amélioration de l'acuité visuelle (2 lignes ou plus)
Pellegrini 1997 [2]	CSL autologues cultivées avec MFF	2	24 mois	100 %	100 %
Schwab, 1999 [4]	CSL autologues (17) et allogéniques (2; donneurs vivants apparentés) cultivées sur différents supports	19	10 mois	63 %	
Tsai, 2000 [3]	Explants épithéliaux limbiques autologues cultivés sur MAH	6	15 ± 2 mois	100 %	83 %
Schwab, 2000 [10]	CSL autologues (10) et allogéniques (4) cultivées sur une matrice dérivée de MAH	14	13 mois (6-19)	72 %	100 %
Rama, 2001 [12]	CSL autologues cultivées avec des MFF sur un substrat de fibrine	18	17,5 mois (12-27)	78 %	72 %
Sangwan, 2003 [13]	Explants épithéliaux limbiques ou conjonctivaux autologues cultivés sur MAH	125		100 %	
Sangwan, 2006 [14]	Explants épithéliaux limbiques autologues cultivés sur MAH	88	18 ± 11 mois (3-41)	73 %	
De Luca, 2006 [15]	CSL autologues cultivées avec des MFF sur un substrat de fibrine	116	1-9 ans	70 %	
Meller, 2010 [16]	Explants épithéliaux limbiques autologues cultivés sur MAH intacte	30	29 ± 16 mois	77 %	70 %
Baradaran-Rafii, 2010 [17]	Explants épithéliaux limbiques autologues cultivés sur MAH désépithélialisée	8	34 ± 14 mois	75 %	
Rama, 2010 [5]	CSL autologues cultivées avec des MFF sur un substrat de fibrine	113	2,9 ± 2,0 ans	68 %	
Kolli, 2010 [18]	CSL autologues cultivées sur MAH avec du sérum autologue	8	19 mois	100 %	62 %
Sangwan, 2011 [7]	Explants épithéliaux limbiques autologues cultivés sur MAH	200	3 ± 1,6 (1-7,6) ans	71 %	60 %
Borderie, 2019 [11]	Explants épithéliaux limbiques autologues cultivés sur MAH	7	61 ± 21 mois (40-90)	71 %	85 % (gain moyen de 9,2 lignes)

CSL : cellules souches limbiques; MAH : membrane amniotique humaine; MFF : fibroblastes nourriciers murins.

taux de réussite est associé à la présence d'holoclones exprimant DeltaNp63alpha en culture [19, 20]. Cette technologie permet d'effectuer théoriquement d'autres greffes à partir de la biopsie limbique d'origine, car les CSL sont sous-cultivées et cryoconservées sous forme de cellules dissociées. Les inconvénients sont un coût élevé et une longue procédure.

SIMPLE LIMBAL EPITHELIAL TRANSPLANTATION (SLET)

La SLET a été décrite pour la première fois en 2012 par Sangwan pour le traitement de l'insuffisance limbique totale unilatérale [21]. Pour cette procédure, une petite biopsie (1 heure) de tissu limbique est prélevée sur l'œil controlatéral sain du patient. Elle est divisée en plusieurs petits morceaux qui sont répartis et maintenus avec une colle biologique (fibrine) sur une membrane amniotique elle-même fixée sur la cornée pathologique désépithélialisée. Comme la biopsie limbique est petite, le risque de déficit limbique iatrogène sur l'œil donneur est minimisé. La technique est réalisée en une seule étape sans avoir besoin d'une expansion ex vivo des CSL. Ainsi, la SLET est économiquement plus favorable que la transplantation de CSL cultivées ex vivo.

La SLET a été principalement utilisée dans le traitement des brûlures chimiques. Le taux de réussite de la plus grande série est de 76 %, avec une amélioration de l'acuité visuelle de 2 lignes ou plus dans 75 % des cas [22]. La SLET peut également être réalisée à partir d'une biopsie limbique faite chez un donneur vivant apparenté (allo-SLET), avec des résultats comparables à ceux de l'auto-SLET [23]. Les résultats de SLET et ceux de la transplantation de CSL autologues cultivées ex vivo n'ont pas été directement comparés. Une étude faite à partir de questionnaires envoyés à des chirurgiens pratiquant les deux techniques a montré que le taux de succès estimé était identique chez l'adulte et meilleur avec la SLET que la transplantation de CSL autologues cultivées ex vivo chez l'enfant, avec un coût moindre [24].

THÉRAPIES CELLULAIRES DES INSUFFISANCES LIMBIQUES STADES IIB ET III BILATÉRALES

La transplantation de CSL allogéniques est souvent nécessaire pour reconstituer la population de cellules souches avec un nombre suffisant de cellules fonctionnelles chez les patients

ayant une atteinte bilatérale de stade IIB ou III. Si les CSL résiduelles peuvent être localisées dans le stade IIB, puis cultivées ex vivo, la transplantation de CSL autologues peut être considérée en première intention. L'immunosuppression systémique après greffe allogénique est nécessaire pour éviter le rejet, qui a été observé jusqu'à 8 ans après la chirurgie [25]. Dans de nombreux cas dont l'évolution postopératoire est simple, aucun ADN du donneur ne peut être détecté dans l'épithélium receveur [26, 27]. Pour ces patients, l'arrêt de l'immunosuppression serait conseillé. La transplantation d'épithélium de la muqueuse orale cultivée et l'utilisation de kératoprothèses sont des alternatives à la transplantation de CSL allogéniques dans l'insuffisance limbique bilatérale sévère/totale.

TRANSPLANTATION DE CELLULES SOUCHES LIMBIQUES ALLOGÉNIQUES CULTIVÉES EX VIVO

La transplantation de CSL allogéniques cultivées ex vivo prélevées sur des donneurs vivants ou des donneurs décédés non apparentés est une option thérapeutique pour les patients atteints d'insuffisance limbique bilatérale. Comme dans toutes les transplantations allogéniques de CSL, le principal risque est le rejet qui nécessite une immunosuppression systémique prolongée et peut également entraîner un échec tardif de la greffe. Les résultats à long terme des greffes de CSL allogéniques cultivées ex vivo sont proches de ceux des allogreffes KLAL et CLAL (tableau 35-3) [10]. La transplantation de CSL allogéniques cultivées ou de tissu limbique allogénique provenant d'un donneur décédé est associée à un faible taux de réussite à long terme et une prévalence élevée d'événements indésirables graves [10].

Une incidence élevée de kératites infectieuses est notée après la transplantation de CSL allogéniques, mais pas après la transplantation de CSL autologues [35, 36].

La survie de l'épithélium cornéen transplanté semble diminuer rapidement avec le délai postopératoire dans les greffes allogéniques, malgré de bons résultats à court terme [37–39]. Une étude a rapporté une détérioration rapide de l'effet thérapeutique après la première année postopératoire dans les yeux traités par CSL allogéniques cultivées [40]. L'option consistant à utiliser des CSL allogéniques prélevées chez un donneur vivant apparenté pourrait fournir de meilleurs résultats [41]. Une étude a rapporté un taux de restauration de la surface cornéenne de 71,4 % après un suivi moyen de 4,8 ans [34]. L'acuité visuelle finale s'était améliorée à 20/60 ou plus dans 67,8 % des 20 yeux greffés. La différence entre les allogreffes de donneurs vivants et les allogreffes de donneurs décédés pourrait s'expliquer par une meilleure compatibilité tissulaire ainsi qu'une meilleure qualité du greffon. Enfin, l'immunosuppression systémique prolongée peut également être utilisée pour augmenter le taux de réussite à long terme de la transplantation de CSL allogéniques [42]. La limitation est liée aux effets indésirables graves potentiels liés à une immunosuppression systémique prolongée.

La différence importante entre les résultats des greffes allogéniques et ceux des greffes autologues est probablement le résultat du rejet des CSL allogéniques transplantées [43, 44]. Une évaluation précise de la niche limbique avant la transplantation de CSL serait utile pour mieux comprendre l'effet thérapeutique de la transplantation de CSL et pour déterminer quels patients devraient bénéficier de ce traitement [45].

GREFFE DE MUQUEUSE BUCCALE ET TRANSPLANTATION D'ÉPITHÉLIUM DE LA MUQUEUSE ORALE CULTIVÉ

Pour éviter l'immunosuppression, la greffe de muqueuse orale autologue [46] et la greffe épithéliale de muqueuse orale cultivée (COMET), également connue sous le nom d'autogreffe de muqueuse orale cultivée ex vivo (EVOMAU) [47], ont été développées comme alternatives à la transplantation allogénique de CSL pour obtenir la régénération de la surface oculaire. Une première étude clinique, COMET, a été réalisée chez l'homme en 2002 pour le traitement des atteintes sévères de la surface oculaire, dont le syndrome de Stevens-Johnson. Les résultats

Tableau 35-3 – Reconstruction de l'épithélium cornéen avec des cellules souches limbiques allogéniques cultivées – études cliniques.

Étude	Technique	N	Suivi	Taux de succès	Amélioration de l'acuité visuelle (2 lignes ou plus)
Koizumi, 2001 [28]	CSL allogéniques cultivées avec des MFF pendant 4 semaines sur MAH avec *air lifting*	13	11 ± 1 (9-13)	77 %	92 %
Shimazaki, 2002 [29]	Explants limbiques allogéniques (7 donneurs décédés et 6 donneurs vivants apparentés) cultivés sur MAH	13		46 %	
Daya, 2005 [30]	CSL allogéniques (9 donneurs décédés et 1 donneur vivant apparenté) cultivées sur support plastique	10	28 (12-50)	70 %	40 %
Nakamura, 2006 [31]	CSL allogéniques (7) et autologues (2) cultivées avec du sérum autologue sur MAH	9	15 ± 4 (6-20)	100 %	100 %
Shortt, 2008 [32]	CSL allogéniques (7) et autologues (3) cultivées sur MAH	10	13 (1-13)	60 %	60 %
Pauklin, 2009 [33]	Explants limbiques allogéniques (7) et autologues (12) cultivés sur du MAH intacte	19		80 %	
Basu, 2012 [34]	Explants limbiques allogéniques provenant de donneurs vivants cultivés à l'aide d'une technique de culture d'explants sans xénobiotiques	28	58 (+ 34)	77 % à 1 an	68 %

CSL : cellules souches limbiques ; MAH : membrane amniotique humaine ; MFF : fibroblastes nourriciers murins.

ont montré que les surfaces oculaires ont été reconstruites avec succès, que la récupération de l'acuité visuelle était bonne et que l'utilisation d'agents immunosuppresseurs était réduite [48, 49]. Plusieurs études ultérieures ont également confirmé l'innocuité et l'efficacité de la procédure [50, 51]. Plusieurs protocoles pour la culture cellulaire ont été proposés, même si la plupart des études utilisaient la membrane amniotique comme support de culture. Un feuillet épithélial de muqueuse orale cultivée sans support est également efficace. Les feuillets épithéliaux de muqueuse orale cultivée sur une membrane amniotique humaine reproduisent la fonction de l'épithélium cornéen in vivo. La COMET est donc considérée comme une méthode chirurgicale efficace pour la reconstruction de la surface oculaire en lieu et place d'une transplantation allogénique de CSL, bien qu'aucun essai contrôlé randomisé n'ait comparé les résultats des deux méthodes.

AUTRES TRAITEMENTS À BASE DE CELLULES

La transplantation de cellules épithéliales conjonctivales autologues cultivées ex vivo a été réalisée pour traiter diverses pathologies conjonctivales et peut être une option pour la reconstruction de la surface oculaire chez certains patients atteints d'insuffisance limbique bilatérale qui ne sont pas en mesure de recevoir des greffes autologues de CSL [50]. Dans une seule série de cas, la transplantation de cellules épithéliales conjonctivales autologues cultivées ex vivo sur une membrane amniotique humaine a permis une amélioration de la surface oculaire [51]. Des études futures sont nécessaires pour confirmer l'efficacité, l'innocuité et les résultats à long terme de ces thérapies cellulaires.

La restauration de la niche des CSL est cruciale pour restaurer la fonction des CSL résiduelles et assurer la survie des CSL transplantées. Les cellules souches mésenchymateuses ont des effets anti-inflammatoires et pourraient montrer une capacité de remplacer les cellules de niche des CSL. Une étude récente avec 1 an de suivi a révélé que les cellules souches mésenchymateuses allogéniques de la moelle osseuse cultivées sur membrane amniotique permettaient de régénérer l'épithélium cornéen de patients atteints d'insuffisance limbique [52]. Des études plus larges sont nécessaires pour étayer l'indication, l'efficacité, l'innocuité et les résultats à long terme de cette approche thérapeutique à différents stades d'insuffisance limbique.

Thérapies cellulaires dans les œdèmes cornéens

DE LA PHYSIOLOGIE ENDOTHÉLIALE À LA GREFFE DE CELLULES ENDOTHÉLIALES HUMAINES

La cellule endothéliale cornéenne est le principal acteur de la régulation de l'hydratation du stroma cornéen. Elle ne se multiplie habituellement pas après la naissance et possède une longévité extrême ainsi qu'une capacité de résistance à l'apoptose. Elle garde néanmoins un potentiel de division après la naissance qui diminue avec le vieillissement. Avec l'âge, un nombre croissant de cellules endothéliales entrent en sénescence réplicative, état dans lequel elles deviennent de plus en plus réfractaires à la stimulation mitogénique ; diminution médiée, au moins en partie, par des altérations dépendantes de l'âge dans l'expression et l'activité relatives des inhibiteurs de kinase dépendants des cyclines [53].

Nous ne connaissons pas actuellement de cellules souches adultes de l'endothélium cornéen. Néanmoins, la périphérie de la membrane de Descemet présente certaines caractéristiques (densité cellulaire endothéliale élevée, présence de petits *clusters* de cellules endothéliales avec deux à trois couches cellulaires autour des corps de Hassall-Henlé, disposition des cellules en colonnes centripètes localisées dans des sillons dans la membrane de Descemet, faible différenciation cellulaire, expression de la nestine et des télomérases) qui ressemblent à celles de la niche des cellules souches adultes [54].

Les œdèmes cornéens résultant d'une perte de la fonction de l'endothélium cornéen ont pour cause des pathologies génétiques (dystrophie de Fuchs, dystrophie postérieure polymorphe, dystrophie congénitale héréditaire endothéliale), traumatiques (kératopathies bulleuses de l'aphake, du pseudophake, post-glaucome, post-vitrectomie ou tamponnement par huile de silicone, post-laser YAG, après plaie ou contusion oculaire) ou infectieuse (endothélite virale essentiellement herpétique).

Le traitement de ces œdèmes à un stade évolué a fait appel à la greffe de cornée de pleine épaisseur (kératoplastie transfixiante), puis à la greffe endothéliale (*Descement stripping endothelial keratoplasty*, *Descemet membrane endothelial keratoplasty*). L'étape suivante logique de cette évolution est la greffe de cellules endothéliales cultivées qui permettrait de ne remplacer que les seules cellules pathologiques et de réaliser plusieurs greffes à partir d'un seul greffon cornéen [55].

CULTURE DES CELLULES ENDOTHÉLIALES HUMAINES

Le préalable à la greffe de cellules endothéliales est la capacité de cultiver ces cellules sans perdre leur différenciation et leur fonction. Les travaux sur la culture des cellules endothéliales sont anciens, mais les premières applications cliniques sont récentes, avec un délai de 30 ans entre les travaux princeps sur la culture et les premières applications cliniques [56].

La culture des cellules endothéliales implique de lever le blocage des mitoses médié par l'inhibition de contact à l'aide de trypsine-EDTA et en cultivant les cellules dans un milieu contenant du bFGF. Un point important dans la culture des cellules endothéliales est le support de la culture. L'utilisation de laminine (un constituant de la membrane de Descemet) comme support permet de favoriser la croissance cellulaire endothéliale [57]. Une membrane basale mimant la membrane de Descemet produite par bio-ingénierie à partir de collagène IV et de laminine disposés sur un film de collagène I permet également la croissance des cellules endothéliales [58]. La culture des cellules endothéliales est souvent réalisée en deux phases : une première phase de prolifération dans un milieu additionné de facteurs de croissance et une deuxième phase de stabilisation dans un milieu sans facteurs de croissance [59]. Le respect de ces deux phases à chaque passage évite la transition endothélio-mésenchymateuse qui conduit à la contamination de la culture par des fibroblastes. La perte du phénotype normal liée à la transition endothélio-mésenchymateuse est médiée par voie de signalisation canonique Wnt et la voie de signalisation du TGF-β. Une approche visant à inhiber cette transition est fondée sur l'activation sélective de la voie de signalisation p120-Kaiso qui est associée à l'activation de la voie de signalisation canonique BMP/Rho-ROCK pour

reprogrammer les cellules cultivées en progéniteurs des crêtes neurales [60]. La densité d'ensemencement des cellules à chaque passage conditionne également le résultat de la culture [60]. Une densité d'ensemencement de 10000 cellules/mm^2 semble optimale. Un obstacle à la culture des cellules endothéliales est l'entrée en sénescence des cellules cultivées. L'élimination des cellules sénescentes peut être réalisée au moyen d'une centrifugation contre un gradient de densité [61]. La culture cellulaire est ainsi enrichie en cellules purifiées.

■ GREFFE DE CELLULES ENDOTHÉLIALES HUMAINES CULTIVÉES

Actuellement, une seule équipe a rapporté les résultats d'une étude clinique utilisant des cellules endothéliales cornéennes (CEC) humaines cultivées pour traiter des œdèmes cornéens. Kinoshita a publié ses premiers résultats en 2018 [62]. Dans cet essai pilote incluant 11 patients, les CEC ont été cultivées à partir d'un greffon cornéen ; 10^6 cellules cultivées avec par un inhibiteur de Rho-kinases ont été injectées dans la chambre antérieure. Après injection, les patients ont été gardés en décubitus ventral pendant 3 heures ; 24 semaines après l'injection, la densité endothéliale était supérieure à 500 cellules/mm^2 dans tous les cas, l'épaisseur cornéenne était inférieure à 630 µm dans 10 des 11 yeux traités, et une amélioration de l'acuité visuelle de deux lignes ou plus a été obtenue dans 9 des 11 yeux traités. Les résultats à moyen terme de ces 11 premiers patients greffés ont été publiés récemment [63]. À 5 ans de la greffe, la fonction endothéliale était restaurée dans 10 yeux sur 11, avec une densité endothéliale moyenne de 1257 (± 467) cellules/mm^2, une amélioration significative de l'acuité visuelle qui est passée de 0,876 LogMAR (1,3/10) avant la chirurgie à 0,046 (9/10) après la chirurgie, sans effet indésirable grave.

■ INHIBITEURS DES RHO-KINASES

Dans la technologie développée par l'équipe de Kinoshita, les inhibiteurs des Rho-kinases semblent jouer un rôle important [64]. Associés à la greffe de cellules endothéliales, ils pourraient favoriser la migration et l'implantation des cellules greffées, le jeune âge du donneur favorisant également la migration des cellules endothéliales [65–67].

EFFETS DES RHO-KINASES ET DE LEURS INHIBITEURS

Cette famille Rho des GTPases comporte plus de 20 molécules (RhoA, Rac1, Cdc42, etc.). Ce sont les principaux régulateurs des jonctions intercellulaires et du réseau d'actomyosine du cytosquelette cellulaire.

La voie médiée par RhoA peut jouer des rôles variés :

- augmentation de l'assemblage des filaments d'actomyosine pendant la contraction cellulaire ;
- inhibition des barrières cellulaires ;
- stabilisation des jonctions intercellulaires.

Les Rho-kinases (ROCK) contrôlent cette voie en phosphorylant des protéines. ROCK-I et ROCK-II augmentent la contractilité de l'actomyosine en inhibant la myosine phosphatase. L'inhibition de ROCK inhibe la phosphorylation de la chaîne légère de la myosine et la mort cellulaire subséquente, et inhibe également la perte d'adhésion cellulaire en activant le complexe d'adhésion focale [68].

Globalement, les inhibiteurs des Rho-kinases induisent des changements dans la forme des cellules endothéliales, augmentent leur adhésion et améliorent la cicatrisation endothéliale ex vivo et in vitro [69]. Une étude expérimentale chez le lapin a montré qu'un collyre inhibiteur des Rho-kinases (ripasudil) permet d'accélérer la cicatrisation de l'endothélium cornéen [70].

UTILISATION THÉRAPEUTIQUE DES INHIBITEURS DES RHO-KINASES

Une étude clinique pilote incluant 8 patients a montré qu'un collyre inhibiteur des Rho-kinases (Y-27632) a permis de restaurer la fonction endothéliale chez 4 patients ayant un œdème cornéen central alors que quatre autres patients ayant un œdème diffus n'avaient pas d'amélioration de leur fonction endothéliale [71]. Il paraît probable que les inhibiteurs des Rho-kinases agissent surtout en accélérant la migration des cellules endothéliales et non en induisant des mitoses endothéliales.

Thérapies cellulaires dans les pathologies stromales cornéennes

■ CELLULES SOUCHES DU STROMA CORNÉEN

Les cellules souches du stroma cornéen ont été découvertes récemment. L'équipe de Funderburgh (Université de Pittsburgh) a d'abord caractérisé les cellules souches stromales cornéennes (CSS) comme une population cellulaire rare présente dans le stroma cornéen périphérique humain [72]. Les CSS ont un potentiel de différenciation multiple [73]. Elles ont été proposées dans diverses applications liées à la régénération oculaire, telles que la prévention et le traitement des cicatrices cornéennes [74, 75] et la bio-ingénierie de tissus cornéens [76–78]. Les fibroblastes cornéens, contrairement aux CSS, n'ont pas d'effets régénérateurs. Ils induisent plutôt une réponse fibrotique et inflammatoire in vivo [79]. Les CSS peuvent être facilement cultivées à partir de biopsies limbiques [80]. Elles sont des progéniteurs naturels des kératocytes cornéens, dérivés des crêtes neurales.

■ UTILISATION THÉRAPEUTIQUE DES CELLULES SOUCHES DU STROMA CORNÉEN

Les cicatrices cornéennes entraînant des opacités sont le résultat de nombreuses pathologies cornéennes telles que les traumatismes, brûlures oculaires, kératites infectieuses, ectasies cornéennes (dont le kératocône), anomalies génétiques de la cornée (dont l'aniridie), séquelles de chirurgie réfractive compliquée (principalement la photokératectomie réfractive).

L'injection de CSL dans le stroma cornéen pour restaurer la transparence cornéenne est une voie de recherche actuelle qui est encore au stade préclinique. Dans une étude préclinique, sur un modèle murin de cicatrice stromale cornéenne induite par l'application d'azote liquide [81], les cornées lésées présentent une inflammation précoce, une apoptose kératocytaire, une transformation des kératocytes en myofibroblastes, une synthèse de collagène de type III, la formation d'un *haze* stromal, une rigidité cornéenne accrue et une acuité visuelle altérée. L'injection de cellules souches stromales cornéennes murines ou humaines dans les cornées lésées a entraîné une amélioration de la transparence cornéenne associée à divers événements : migration et croissance des cellules souches stromales cornéennes dans le stroma receveur, absence de réponse inflammatoire, croissance des cellules

épithéliales cornéennes, diminution du collagène de type III, restauration de l'ultrastructure stromale, diminution du *haze*, diminution de la rigidité cornéenne et amélioration de la vision.

Aspects réglementaires des thérapies cellulaires

CADRE RÉGLEMENTAIRE DES MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE

L'expression anglaise *advanced therapy medicinal products* (ATMP) a été traduite en français par médicament de thérapie innovante (MTI). Ces ATPM/MTI sont régis par un règlement européen (CE, n° 1394/2007) depuis 2008. Ce règlement confirme le statut de médicament des produits de thérapie cellulaire. La directive européenne 2004/23/CE s'applique pour le don, l'obtention et le contrôle du tissu ou des cellules qui serviront de matériau de départ à l'élaboration et la production de MTI.

Les MTI regroupent les médicaments de thérapie génique, médicaments de thérapie cellulaire somatique, médicaments issus de l'ingénierie tissulaire et cellulaire, médicaments combinés de thérapie innovante. Ils sont régulés au niveau national pour les essais cliniques et au niveau européen pour leur mise sur le marché et l'ensemble des procédures de suivi post-autorisation.

Les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement (MTI-PP) sont des MTI fabriqués et utilisés au sein d'un unique État membre. Ils sont régulés au niveau national. La loi n° 2011-302 du 22 mars 2011 a introduit dans le Code de la santé publique français les MTI-PP qui répondent à la notion d'exemption hospitalière.

LES MTI DE THÉRAPIE CELLULAIRE

Les MTI de « thérapie cellulaire somatique » sont des cellules, tissus qui ont fait l'objet d'une manipulation substantielle pour en modifier les caractéristiques biologiques, fonctions physiologiques ou propriétés structurelles, ou des cellules ou tissus qui ne sont pas destinés à être utilisés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur. Ils possèdent en outre des propriétés permettant de traiter, d'éviter ou de diagnostiquer une maladie à travers leur action métabolique, immunologique ou pharmacologique.

Les MTI « issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire » sont des cellules ou tissus qui ont été soumis à une manipulation substantielle, de façon à obtenir des caractéristiques biologiques, des fonctions physiologiques ou des propriétés structurelles utiles à la régénération, à la réparation ou au remplacement recherchés, ou bien des cellules ou des tissus qui ne sont pas destinés à être utilisés pour la (les) même(s) fonction(s) essentielle(s) chez le receveur et chez le donneur.

AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Les MTI, comme tout médicament, doivent obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) qui est obligatoirement obtenue dans le cadre d'une procédure centralisée d'autorisation. Elle est délivrée par la commission européenne après évaluation de l'Agence européenne du médicament. L'évaluation est réalisée par le comité des médicaments à usage humain (CHMP) en collaboration avec le CAT (*Committee for Advanced Therapies*).

Les exigences applicables après AMM sont un suivi particulier de l'efficacité et des effets indésirables, et une gestion adaptée des risques. Elles impliquent un recueil d'information en continu et dans la pratique réelle pour assurer que le produit présente bien une balance bénéfice/risque favorable.

Pour être mis sur le marché, les MTI-PP doivent obtenir une autorisation de l'ANSM. Lors de la demande d'autorisation, le demandeur doit justifier du respect de la définition de MTI-PP du produit. Les exigences applicables après AMM sont les mêmes que pour les MTI. Ces produits sont potentiellement destinés à de petites populations spécifiques et sans solution thérapeutique. Ils peuvent, dans certains cas et sous réserve d'avoir démontré l'impossibilité de réaliser des recherches biomédicales pertinentes, être autorisés sans résultats d'études cliniques préalables pour établir leur efficacité et leur profil de sécurité.

FABRICATION D'UN MTI

L'établissement préparant un MTI, s'il est situé en France, doit être un établissement pharmaceutique autorisé par l'ANSM. Il peut s'agir d'établissements pharmaceutiques privés ou d'établissement pharmaceutique créés au sein d'organismes à but non lucratif ou d'établissements publics.

Les MTI-PP peuvent être fabriqués par deux types d'établissements, qui opèrent chacun sous un référentiel de bonnes pratiques spécifique :

- établissements pharmaceutiques privés ou publics/associatifs autorisés par l'ANSM. Ils doivent travailler suivant le référentiel des bonnes pratiques de fabrication des médicaments ;
- établissements autorisés par l'ANSM pour la fabrication de MTI-PP. Ces établissements ne sont pas des établissements pharmaceutiques. Ils doivent fabriquer et libérer ces produits conformément aux bonnes pratiques de fabrication des MTI-PP.

ESSAIS CLINIQUES

Les essais cliniques doivent être réalisés conformément à la réglementation française et plus particulièrement la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et ses textes d'application. Le référentiel applicable est celui des médicaments.

La procédure d'évaluation des demandes d'autorisation d'essais cliniques sur les MTI présente quelques différences avec celle des médicaments « classiques » : délais d'évaluations spécifiques (90 ou 180 jours pour la thérapie cellulaire, 120 jours pour la thérapie génique), refus implicite en cas d'absence de réponse de l'ANSM dans les délais réglementaires. Si le promoteur positionne son produit comme un MTI-PP, seuls des essais nationaux seront possibles. Un MTI-PP est par définition un MTI destiné à un seul État membre. Son exportation est impossible.

MTI-PP ET OGM

Si le produit est un OGM, deux avis du Haut conseil des biotechnologies sont requis : un avis de classement du produit de thérapie génique et mesure de confinement à mettre en œuvre pour sa manipulation, et un agrément des sites impliqués dans l'essai clinique et durée des mesures de confinement à laquelle le patient doit être soumis après inoculation du produit de thérapie génique.

35.2. Thérapie cellulaire dans les maladies rétiniennes

P. Ramtohul, J.-P. Hubschman

Introduction

L'utilisation de la thérapie par cellules souches pour réparer et régénérer les cellules rétiniennes endommagées fait, depuis de nombreuses années, l'objet de nombreuses recherches. En effet, bien que faisant partie du paysage biomédical depuis le début des années 1960, cette option thérapeutique s'est heurtée à des difficultés considérables. Plusieurs types de cellules souches ont été évalués dans des essais précliniques et cliniques afin de comprendre leur efficacité et leurs risques. À ce jour, les cellules de l'épithélium pigmentaire dérivées de cellules souches embryonnaires humaines ou de cellules souches pluripotentes induites, les cellules souches mésenchymateuses, les cellules progénitrices de la rétine (issues de la rétine fœtale), ainsi que les facteurs paracrines et les exosomes dérivés des cellules souches mésenchymateuses ont été évalués.

Stratégies thérapeutiques fondées sur les cellules souches

Chez l'homme, la dégénérescence et/ou la perte de certains types cellulaires sont à l'origine de différentes maladies cécitantes irréversibles, comme la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) [82, 83], les rétinites pigmentaires [84], la maladie de Stargardt [85], ou encore le glaucome [86]. Bien que les mécanismes physiopathologiques diffèrent, la plupart de ces maladies ont une issue commune au stade final : le dysfonctionnement et/ou la perte des photorécepteurs et de l'épithélium pigmentaire [82, 87].

Les stratégies thérapeutiques actuelles fondées sur l'utilisation des cellules souches sont généralement divisées en deux groupes [88] :

- *remplacement :* cette stratégie vise à remplacer les cellules rétiniennes déficientes par des cellules rétiniennes différenciées issues de cellules souches [82]. Actuellement, les cellules d'épithélium pigmentaire rétinien dérivées de cellules souches sont le seul type de cellules prêt à être utilisé en essai clinique [89, 90] ;
- *préservation :* cette stratégie vise à réparer ou à préserver les cellules rétiniennes de l'hôte en modifiant leur micro-environnement par libération de facteurs trophiques par les cellules thérapeutiques [82]. Les types de cellules candidates comprennent les cellules souches de la moelle osseuse et les cellules progénitrices de la rétine humaine.

Études précliniques sur les cellules souches

Cellules souches embryonnaires

Les cellules souches embryonnaires humaines sont générées à partir de la masse cellulaire interne du blastocyste produit par fécondation in vitro [91]. Ces cellules peuvent donner naissance à n'importe quel type cellulaire et s'auto-renouveler [92]. Diverses cellules rétiniennes, telles que les cellules de l'épithélium pigmentaire, peuvent être dérivées de cellules souches embryonnaires humaines.

En raison de leur vaste potentiel de prolifération et de différenciation, les cellules souches embryonnaires ont été utilisées pour traiter diverses maladies dégénératives, dont la dégénérescence rétinienne. Dans un modèle préclinique de DMLA chez la souris, la transplantation sous-rétinienne de cellules de l'épithélium pigmentaire dérivées de cellules souches embryonnaires humaines a permis la formation d'une monocouche de cellules épithéliales au-dessus de la couche native [93] et n'a montré aucune croissance tumorale plusieurs mois après l'injection [94]. Dans une étude similaire, les cellules progénitrices de la rétine dérivées de cellules souches embryonnaires humaines se sont intégrées dans la couche de cellules ganglionnaires et ont exprimé le marqueur *Brn3a* des cellules ganglionnaires rétiniennes [95]. Dans une étude impliquant des primates, la transplantation sous-rétinienne d'organoïdes rétiniens (biosimilaires de cellules rétiniennes fœtales) dérivés de cellules souches embryonnaires humaines a montré un profil de tolérance favorable et les cellules transplantées se sont intégrées dans la rétine au site du traumatisme induit par du laser [96].

En raison de leur origine, l'utilisation des cellules souches embryonnaires humaines s'est heurtée à des problèmes éthiques majeurs. Par ailleurs, la progéniture différenciée des cellules souches embryonnaires humaines constitue un greffon allogène et des rejets immunitaires ont été constatés après transplantation [97], nécessitant une immunosuppression systémique ou locale pour contrôler les éventuels événements indésirables associés à la réaction immunitaire. Des régimes d'immunosuppression optimisés permettent de réduire ce risque, mais les connaissances sur cet aspect restent encore limitées [89].

Une autre préoccupation commune aux cellules souches pluripotentes est la tumorigenèse [98], et notamment la formation de tératomes. La formation de tumeurs après transplantation de cellules rétiniennes dérivées de cellules souches pluripotentes a été observée lors de certaines études animales [99]. De plus, les cellules souches pluripotentes peuvent acquérir des modifications génomiques au cours de leur prolifération et de leur

différenciation. Bien que de nombreuses mutations génomiques détectées ne soient pas pathologiques, elles peuvent être associées à la formation de tumeurs [100]. De nombreuses études précliniques ont permis de mettre au point des protocoles adaptés pour la préparation de produits de thérapie cellulaire éligibles à la pratique clinique [89, 101]. De plus, toutes les études cliniques impliquant des cellules souches pluripotentes doivent passer une série d'évaluations rigoureuses avant la transplantation chez l'homme [83].

CELLULES SOUCHES PLURIPOTENTES INDUITES (IPSC)

Les iPSC (*induced pluripotent stem cells*) sont obtenues en dédifférenciant des cellules somatiques adultes entièrement différenciées, telles que des cellules de la peau ou du sang, à l'aide de facteurs de reprogrammation [102, 103]. Avec certains facteurs définis, les iPSC peuvent ensuite se différencier en n'importe quel type cellulaire désiré. De plus, comme les cellules souches embryonnaires, les iPSC sont capables de s'auto-renouveler [102, 103]. Dès 2007, des iPSC humaines ont été générées avec les facteurs de Yamanaka (*Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc*) ou les facteurs de Thomson (*Oct3/4, Sox2, Nanog, Lin28*) [102, 104] ; depuis, différents protocoles ont été décrits pour induire les iPSC et générer des cellules ou du tissu rétinien à partir des iPSC [102, 105–111].

Les iPSC ont une capacité de différenciation pluripotente. Des cellules rétiniennes dérivées d'iPSC humaines ont été transplantées dans l'espace sous-rétinien de singes présentant des lésions rétiniennes induites par laser et chez des rats immunodéficients atteints de rétinite pigmentaire. Chez le singe, les cellules transplantées se sont intégrées dans la rétine hôte, entraînant une amélioration des réponses observées en électrorétinogramme (ERG). Chez le rat, les cellules transplantées se sont intégrées dans la rétine et ont formé des connexions synaptiques avec les cellules bipolaires hôtes [112]. De même, dans un modèle de souris atteintes de rétinite pigmentaire, la transplantation sous-rétinienne de sphéroïdes d'épithélium pigmentaire dérivés d'iPSC a retardé l'amincissement de la couche nucléaire externe, augmenté les niveaux du facteur dérivé de l'épithélium pigmentaire (PEDF), réduit le nombre de cellules apoptotiques ainsi que l'infiltration microgliale dans la rétine [113]. De plus, dans un modèle animal de rétinite pigmentaire, des précurseurs de photorécepteurs dérivés d'iPSC et transplantés par voie sous-rétinienne ont établi des connexions avec la couche nucléaire interne. Les cellules transplantées ont exprimé un marqueur spécifique des cônes, l'*arrestin 3*, indiquant un degré de maturation avancé [114]. Dans une étude préclinique sur des rats et des porcs, des iPSC obtenues à partir de cellules $CD34^+$ (cellules hématopoïétiques) de patients atteints de DMLA se sont intégrées et ont empêché la dégénérescence rétinienne après avoir été différenciées en cellules d'épithélium pigmentaire. Dans cette étude, les auteurs ont constaté que, par rapport aux cellules en suspension, 10 fois moins de cellules de l'épithélium pigmentaire étaient nécessaires pour obtenir le même effet thérapeutique lorsqu'elles étaient transplantées en monocouche [115]. Les thérapies à base de cellules souches ont également été explorées comme une option pour traiter les lésions ischémiques de la rétine. Dans des modèles de souris, les cellules endothéliales dérivées d'iPSC humaines atténuent les lésions rétiniennes induites par l'oxygène, ainsi que la vaso-oblitération et la néovascularisation qui en résultent [116].

Comme les cellules du patient sont utilisées pour générer les cellules thérapeutiques, les problèmes éthiques sont moins importants qu'avec les cellules souches embryonnaires et des traitements personnalisés sont possibles. Par ailleurs, les iPSC générées à partir d'un patient malade sont porteuses de la mutation responsable de cette même maladie. Ainsi, elles peuvent être utilisées comme modèle expérimental pour étudier cette pathologie et évaluer des traitements potentiels [117]. Actuellement, la correction des mutations à l'aide de la technologie d'édition de gènes est techniquement réalisable [118]. Toutefois, ce processus est long : il faut 9 à 12 mois pour générer des iPSC d'épithélium pigmentaire transplantables à partir de cellules somatiques de patients [109, 119]. Les obstacles concernant les aspects commerciaux doivent également être considérés. Compte tenu des problèmes mentionnés, plusieurs groupes tentent de créer des banques d'iPSC de haute qualité [120, 121]. Il a été montré que la transplantation de cellules dérivées de donneurs homozygotes pour un HLA était étroitement associée à la réduction des réactions immunitaires chez l'hôte [122, 123]. Grâce aux banques de cellules, la sélection d'iPSC appariées pour un haplotype HLA pourrait devenir une réalité clinique à l'avenir.

Parce qu'elles sont pluripotentes, les iPSC suscitent également des inquiétudes quant à leur potentiel tumorigène. Comme pour les cellules souches embryonnaires, des tests de tumorigénicité sont inclus dans la validation des cellules dérivées des iPSC avant la transplantation chez l'homme [124]. Les iPSC étant un concept relativement nouveau, la nature de ces cellules n'a pas encore été entièrement élucidée. Bien que de nombreux protocoles robustes de gestion des iPSC aient été développés et que certains de ces protocoles aient conduit à des essais cliniques, l'applicabilité clinique reste difficile. La technologie de reprogrammation doit être optimisée pour devenir plus stable et minimiser les différences épigénétiques avec les cellules souches embryonnaires [125]. En 2014, des mutations de l'ADN des iPSC ont été détectées dans un essai clinique [90].

CELLULES SOUCHES MÉSENCHYMATEUSES (CSM)

Décrites pour la première fois en 1968 [126], les CSM peuvent désormais être isolées à partir d'un large choix de tissus, tels que le tissu adipeux, la pulpe dentaire, la moelle osseuse ou le sang de cordon ombilical [127, 128]. Les CSM peuvent être facilement prélevées et développées in vivo, ce qui rend ces cellules attrayantes pour les chercheurs [86]. En 2006, l'International Society for Cellular Therapy (ISCT) a établi des critères minimaux pour caractériser les CSM [129]. Les CSM sont définies par leur plasticité, leur multipotence, l'expression d'antigènes de surface spécifiques tels que CD29, CD90 et CD105 [86, 130] et la sécrétion de facteurs neurotrophiques tels que le CNTF et le VEGF [131]. Naturellement dépourvues du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)-II, les CSM sont faiblement immunogènes, peuvent empêcher les réponses des cellules T, et créer un micro-environnement immunosuppressif [132].

Les CSM humaines dérivées de la pulpe dentaire ont montré une amélioration de la fonction rétinienne dans un modèle de dégénérescence rétinienne chez le rat [133]. Les CSM dérivées de la moelle osseuse de rat ont démontré un maintien de l'épaisseur de la couche nucléaire externe [134]. Les CSM et leur exosomes dérivés du cordon ombilical ont montré la suppression de la réponse inflammatoire et une amélioration des fonctions visuelles dans un modèle de dégénérescence rétinienne chez la souris [135]. L'injection intraveineuse de CSM dérivées du cordon ombilical a permis de réduire les fuites microvasculaires associées à la rétinopathie diabétique en stimulant l'expression d'occludine (protéine des jonctions serrées) [136]. Dans un modèle de souris diabétique, l'injection intravitréenne de CSM

dérivées du tissu adipeux a augmenté les niveaux intraoculaires des facteurs neurotrophiques et a prévenu la perte des cellules ganglionnaires rétiniennes [137].

Plusieurs études ont analysé le potentiel des dérivés des CSM dans le traitement des pathologies rétiniennes. L'injection de vésicules extracellulaires dérivées de CSM humaines a permis de protéger de manière significative les cellules ganglionnaires rétiniennes et de prévenir l'amincissement de la couche des fibres nerveuses de la rétine dans un modèle animal glaucomateux [138]. L'injection de la fraction stromale du tissu adipeux, qui est enrichie en péricytes, a diminué la fuite vasculaire, l'apoptose et amélioré l'amplitude de l'onde «b» dans un modèle de rétinopathie diabétique chez la souris [139]. Des CSM dérivées de la moelle osseuse murine et génétiquement modifiées pour produire de la *neurotrophine-4* ont montré la préservation de l'activité bioélectrique de la rétine endommagée et ont complètement restauré la lamination de la rétine externe dans un modèle animal de rétinite pigmentaire [140].

Étant donné que les CSM peuvent être prélevées sur des adultes, un traitement personnalisé autologue, s'affranchissant des problèmes éthiques et de compatibilité avec le donneur, est possible.

CELLULES SOUCHES FŒTALES

Les cellules progénitrices de la rétine et les cellules dérivées du cordon ombilical humain ont été étudiées chez des patients humains. Les cellules progénitrices de la rétine se trouvent dans la rétine neurale en développement et sont responsables du développement de la rétine pendant la période embryonnaire [141] ; les cellules dérivées du cordon ombilical humain sont des cellules souches et/ou progénitrices dérivées du tissu du cordon ombilical ou du sang du cordon ombilical [82, 142]. Les cellules progénitrices sont globalement similaires aux cellules souches, mais en diffèrent par leur durée de vie et leur potentialité. En effet, la capacité de prolifération et le spectre de types cellulaires auquel elles peuvent se différencier sont plus limités que ceux des cellules souches [141, 143].

Les premières tentatives de transplantation des cellules progénitrices/souches fœtales chez des patients ont eu lieu dans les années 1990. Dans ces études, une couche de rétine fœtale humaine ou de cellules neurorétiniennes a été obtenue à partir de fœtus dont l'âge gestationnel était de 14 à 18 semaines, puis introduite dans l'espace sous-rétinien de patients atteints de rétinite pigmentaire. Une amélioration fonctionnelle a été observée chez certains patients, et aucun signe d'inflammation ou de rejet manifeste du greffon n'a été noté [144, 145].

Il a été constaté que les cellules dérivées du cordon ombilical humain restauraient les fonctions de phagocytose de l'épithélium pigmentaire dans des modèles de dégénérescence rétinienne grâce à la sécrétion de facteurs neurotrophiques tels que le facteur de croissance hépatocytaire (HGF) et le facteur neurotrophique dérivé des cellules gliales (GDNF) [82, 142, 146, 147]. De plus, les cellules dérivées du cordon ombilical humain favorisent la synaptogenèse par l'intermédiaire des protéines de la famille de la thrombospondine [147]. L'injection sous-rétinienne de cellules dérivées du cordon ombilical humain dans des modèles de dégénérescence rétinienne chez les rongeurs a montré la préservation de l'architecture de la couche nucléaire externe et de la fonction visuelle [148].

Les cellules progénitrices de la rétine sont très prometteuses comme traitement potentiel, car elles peuvent tant se convertir en cellules rétiniennes, telles que les photorécepteurs et les cellules de Müller, que renouveler les structures endommagées et s'intégrer dans la rétine hôte [82, 149, 150]. La transplantation de cellules progénitrices de la rétine pour la rétinite pigmentaire a été évaluée dans des essais cliniques [151]. Cependant, les essais sur les cellules progénitrices de la rétine sont réalisés dans des conditions allogéniques, exposant ainsi à un risque d'imunnogénicité [82].

La chronologie du développement de la thérapie par cellules souches pluripotentes de la rétine est présentée dans la figure 35-3.

Études cliniques

Aucune autorité sanitaire n'a actuellement approuvé la thérapie par cellules souches rétiniennes. Cependant, de nombreux essais cliniques ont été menés pour évaluer différentes cellules souches via diverses méthodes d'administration. Chez l'homme, les premières études ont été réalisées dans la DMLA atrophique et la maladie de Stargardt. Elles ont montré des résultats encourageants dès 2012 [101, 152]. Actuellement, plus d'une trentaine d'essais ont été réalisés ou sont toujours en cours (données de clinicaltrials.gov). Cependant, tous ces essais sont encore en phase I/II, et les connaissances actuelles sur les profils à long terme sont encore limitées. Bien qu'une stabilisation ou une amélioration fonctionnelle aient été rapportées chez certains patients, des évaluations supplémentaires dans des phases ultérieures, avec un plus grand nombre de patients, à différents stades de la maladie sont nécessaires avant leur utilisation en pratique clinique courante.

Chez l'homme, deux méthodes principales de transplantation sont utilisées :

- l'injection d'une *suspension* de cellules de l'épithélium pigmentaire dérivées de cellules souches ;
- ou la délivrance de cellules de l'épithélium pigmentaire par l'intermédiaire d'un *support biocompatible* placé dans l'espace sous-rétinien.

La première méthode consiste à délivrer la suspension cellulaire dans l'espace sous-rétinien grâce à une canule adaptée [85, 101, 153]. Dans la deuxième méthode, l'introduction sous-rétinienne d'un patch d'épithélium pigmentaire est réalisée via une rétinotomie plus large [89, 154]. Une troisième méthode est possible lorsque l'effet neurotrophique des cellules souches est recherché ; elle est relativement simple, puisqu'elle consiste en une injection intravitréenne des cellules souches [86, 155, 156]. L'administration sous-rétinienne à travers l'espace suprachoroïdien après volet scléral a également été proposée [142].

La première étude clinique sur l'injection sous-rétinienne de suspensions de cellules de l'épithélium pigmentaire a été rapportée par Schwartz et al. (clinicaltrials.gov NCT01345006, NCT01344993) [101, 153]. Dans cette étude, les cellules de l'épithélium pigmentaire étaient obtenues à partir de cellules souches embryonnaires humaines et n'ont montré aucun signe de tumorigénicité, ni de rejet.

Une seule étude clinique utilisant des cellules de l'épithélium pigmentaire provenant d'iPSC a été réalisée au Japon. Dans cette étude, les cellules de l'épithélium pigmentaire étaient dérivées d'iPSC spécifiques au patient et transplantées dans l'espace sous-rétinien sous la forme d'une membrane monocellulaire polarisée (clinicaltrials.gov identifier NCT02590692/clinicaltrials.gov identifier NCT01691261) [89, 90].

Plusieurs études cliniques utilisent les cellules souches :

- transplantation de cellules souches mésenchymateuses provenant de la moelle osseuse dans le glaucome (étude

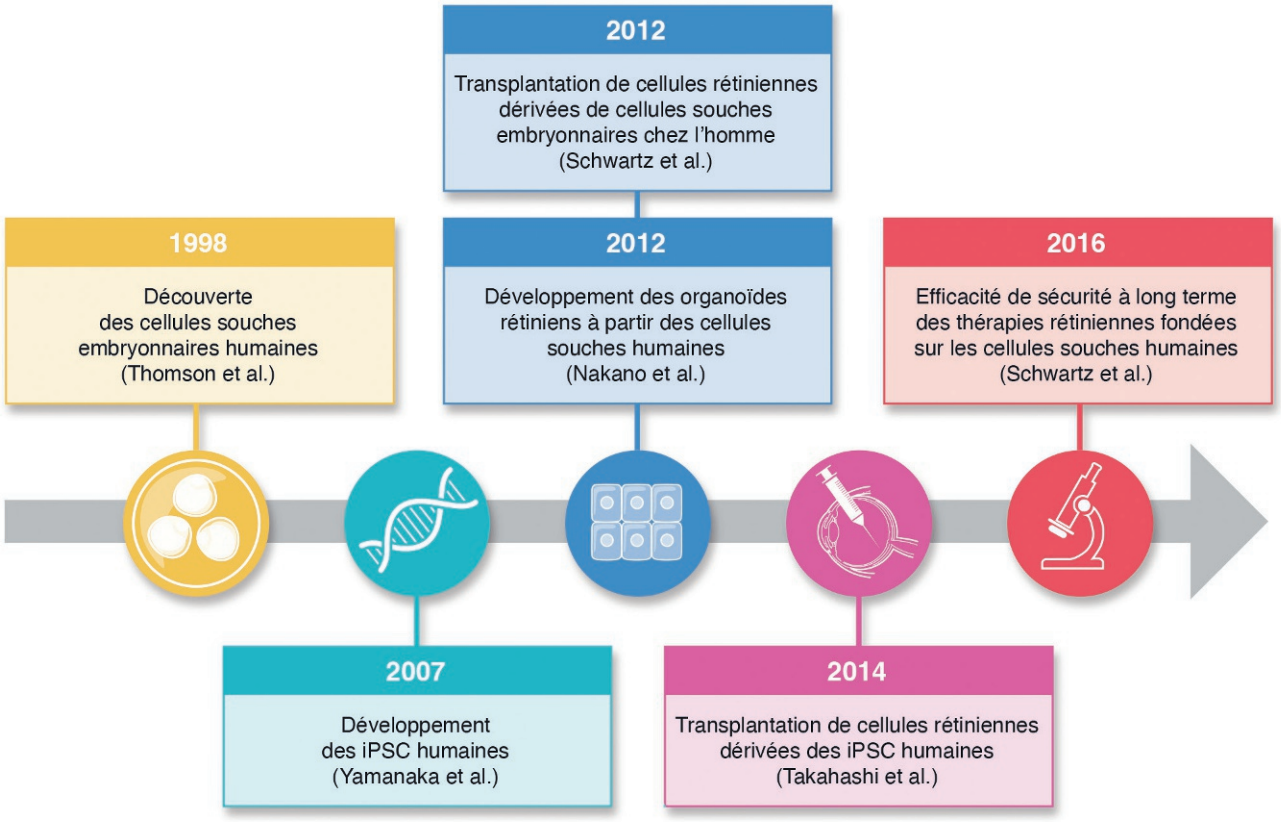


Fig. 35-3 ***Chronologie du développement de la thérapie par cellules souches pluripotentes de la rétine.***
Source : Cyrille Martinet.

soutenue par l'Université de Sao Paulo, identifiant clinicaltrials.gov NCT02330978) ;
• transplantation de cellules souches hématopoïétiques CD34+ dans la dégénérescence rétinienne et l'ischémie rétinienne (étude soutenue par l'Université de Californie, Davis, identifiant clinicaltrials.gov NCT01736059) [86, 155] ;
• transplantation de cellules progénitrices de la rétine issues de donneurs fœtaux dans la rétinite pigmentaire (étude soutenue par jCyte, Newport Beach, États-Unis), identifiant clinicaltrials.gov NCT02320812) [82, 151] ;
• transplantation de cellules souches ombilicales issues de donneurs fœtaux (CNTO-2476, ou Palucorcel®) dans la DMLA (étude soutenue par Janssen Research and Development, LLC, identifiant clinicaltrials.gov NCT01226628) [142] ;
• transplantation de cellules souches mésenchymateuses provenant de la moelle osseuse pour les pathologies du nerf optique et de la rétine (identifiant clinicaltrials.gov NCT01920867) [156–160].

Un aperçu des maladies ciblées et des stratégies thérapeutiques dans les essais cliniques est fourni dans la figure 35-4.

Incertitudes actuelles et défis futurs

Actuellement, il n'existe pas de directives standardisées sur l'application clinique de la thérapie cellulaire rétinienne. Les différences de dosage, de concentration cellulaire, de vitesse d'injection et de site d'injection, ainsi que la diversité des outils et l'expertise du chirurgien introduisent une variabilité dans la technique de transplantation [130]. Les modèles animaux utilisés dans les études précliniques présentent des différences significatives avec l'homme, notamment la taille des yeux ; l'expérience des modèles animaux a donc une valeur instructive limitée [83].

DÉLAI D'INTERVENTION

Les stratégies de *remplacement* de l'épithélium pigmentaire visent à soutenir la rétine hôte en remplaçant les cellules endommagées (à la différence des stratégies de *préservation* cellulaire qui visent à promouvoir la régénération de nouveaux photorécepteurs ou d'autres cellules rétiniennes) ; ainsi, les patients éligibles à une stratégie de *remplacement* cellulaire doivent avoir un *pool* de photorécepteurs survivants viables et fonctionnels au moment de l'application du traitement [130, 161]. En effet, d'un point de vue physiopathologique, la dégénérescence de l'épithélium pigmentaire précède généralement celle des photorécepteurs [162]. De même, la transplantation de cellules d'épithélium pigmentaire devra tenir compte de l'état de la choriocapillaire sous-jacente [163]. Par ailleurs, la chronologie des stratégies de *remplacement* devra être adaptée au tissu résiduel ; en effet, une transplantation prématurée pourrait exposer à des difficultés d'intégration et de fonctionnement des cellules du donneur [130].

Les stratégies de *préservation* cellulaire visent à soutenir la survie et la fonction des photorécepteurs restants en favorisant un environnement neuroprotecteur ; ainsi, comme pour la

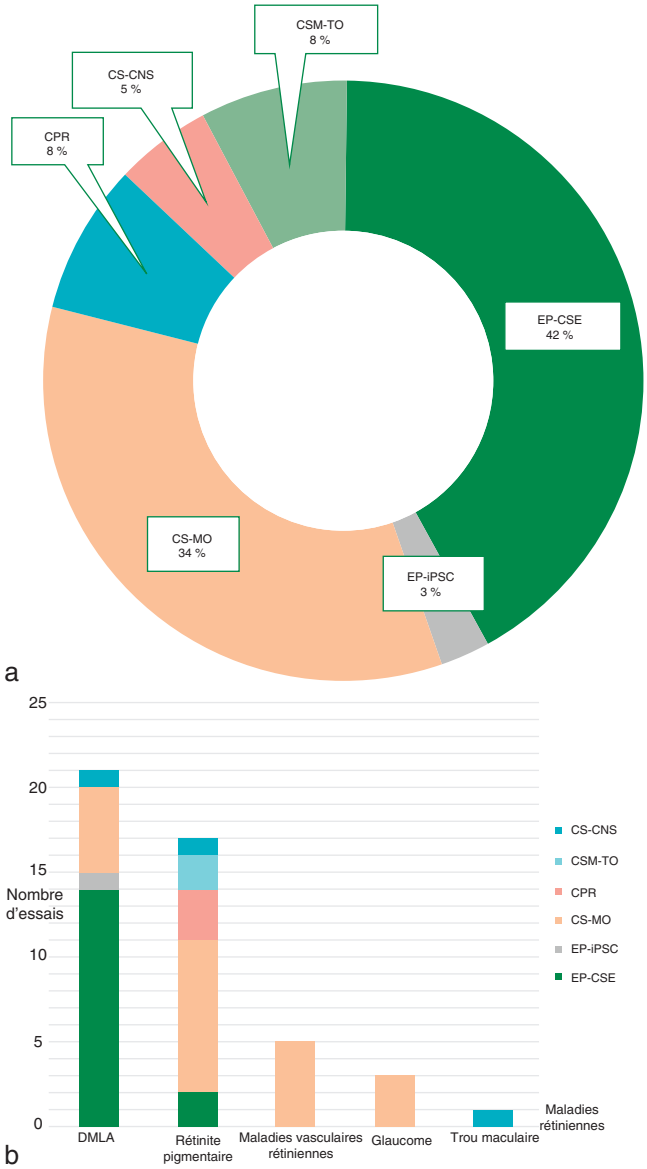


Fig. 35-4 ***Aperçu des maladies ciblées et des stratégies thérapeutiques dans les essais cliniques.***
a. Différentes sources de cellules impliquées et leurs proportions dans les essais cliniques en cours et terminés.
b. Maladies ciblées et traitements correspondants dans des essais cliniques en cours et terminés.
CPR : cellules progénitrices de la rétine ; CS-MO : cellules souches issues de moelle osseuse ; CS-SNC : cellules souches issues du système nerveux central ; CSM-TO : cellules souches mésenchymateuses issues du tissu ombilical ; EP-CSE : cellules de l'épithélium pigmentaire issues de cellules souches embryonnaires ; EP-iPSC : cellules de l'épithélium pigmentaire issues de cellules pluripotentes induites.

transplantation de l'épithélium pigmentaire, la chronologie du traitement doit être guidée par le nombre de photorécepteurs restants afin d'espérer une restauration visuelle [82, 130].

Dans ces deux stratégies, l'intervention précoce est probablement la clé pour obtenir l'effet thérapeutique maximal. Cependant, ce délai est variable, et dépendant de la maladie causale et du patient. De plus, les patients recrutés dans les essais actuels sont généralement à des stades avancés, tronquant ainsi l'évaluation de l'effet thérapeutique qu'il serait possible d'observer à un stade plus précoce. Des essais cliniques de plus grande envergure portant sur un plus grand nombre de maladies et à des stades différents sont nécessaires pour identifier la fenêtre thérapeutique idéale [84].

SITE DE TRANSPLANTATION

Les cellules de l'épithélium pigmentaire ont des capacités de migration limitées ; ainsi, dans les maladies affectant la macula, le site de traitement idéal doit être proche de la fovéa [164]. Cependant, une telle procédure présente un risque élevé de compromettre la vision centrale en raison des dommages possibles induits par la chirurgie [130]. Pour les cellules dotées de capacités migratoires, comme les cellules souches provenant de la moelle osseuse, l'injection extrafovéale est possible ; en revanche, la distance que ces cellules peuvent parcourir dans les yeux humains malades reste inconnue [86, 165, 166]. Des études supplémentaires sur des modèles animaux plus grands, tels que les porcs, pourraient fournir davantage d'informations pour les patients [150].

Dans les maladies affectant des zones plus étendues de la rétine, comme l'atrophie géographique secondaire à la DMLA, ou les rétinites pigmentaires, plusieurs transplantations sur des sites différents peuvent être nécessaires [130]. Le développement d'un régime thérapeutique personnalisé devra être l'objectif des études futures.

ÉVALUATION DES RÉSULTATS

Dans les essais de thérapie cellulaire, les méthodes fréquemment utilisées pour évaluer les changements structurels de la rétine comprennent l'examen à la lampe à fente, l'examen du fond de l'œil, la photographie du fond de l'œil, la tomographie par cohérence optique, l'imagerie en autofluorescence et l'angiographie à la fluorescéine. L'évaluation de la fonctionnalité de la rétine repose sur la mesure de l'acuité visuelle (échelles Snellen et ETDRS), l'examen du champ visuel, l'ERG, l'électro-oculographie (EOG), les tests de fixation et de sensibilité au contraste [85, 89, 90, 154–156].

Plusieurs limites affectent ces évaluations, en particulier la mesure de l'acuité visuelle qui est un paramètre généralement accepté dans les études cliniques. La sensibilité de l'acuité visuelle pour détecter les effets positifs du traitement peut être diminuée par une période de suivi courte. En effet, la plupart des maladies concernées par ces essais évoluent lentement. Des périodes de suivi prolongé sont ainsi nécessaires pour une évaluation objective [82]. Par ailleurs, plusieurs études visent à établir des corrélations structure-fonction après traitement. Cependant, ces évaluations nécessitent l'utilisation de techniques d'imagerie multimodale complexes, à plus haute résolution, reflétant in vivo l'activité cellulaire [86, 91, 153].

EFFETS INDÉSIRABLES ASSOCIÉS À LA TRANSPLANTATION

Des effets indésirables liés à la transplantation de cellules souches ont été rapportés dans plusieurs études cliniques et précliniques. Par exemple, dans un modèle de neuropathie optique ischémique antérieure chez le rat, la transplantation intravitréenne de cellules souches mésenchymateuses a induit des dommages rétiniens et une inflammation sévère, associée à une infiltration de macrophages [167]. Dans un modèle de rétinite pigmentaire chez la souris, la transplantation sous-rétinienne de précurseurs de photorécepteurs dérivés d'iPSC a permis d'améliorer les scores de comportement visuel. Cependant, une réponse lumineuse «non conventionnelle» a été observée après la transplantation en raison de la formation de nouvelles synapses entre les cônes et les cellules ganglionnaires [168].

Plusieurs essais cliniques ont signalé des effets indésirables à type de décollement de rétine et de perte de vision à la suite

de transplantations de cellules souches mésenchymateuses [169, 170] ou de cellules souches embryonnaires humaines chez des patients atteints de DMLA [89, 171], de glaucome [172] et de rétinite pigmentaire [173].

RÉDUCTION DES EFFETS INDÉSIRABLES ASSOCIÉS À LA TRANSPLANTATION

La réaction immunitaire induite par la transplantation a des conséquences négatives sur l'intégration du tissu donneur [83]. Dans les études cliniques portant sur des cellules non autologues, un traitement immunosuppresseur était appliqué en péri-opératoire pendant environ 13 semaines [85, 89, 101, 174]. Outre la transplantation de cellules allogènes, les autres facteurs induisant une inflammation locale comprennent les procédures chirurgicales qui peuvent endommager la structure des tissus hôtes, et les défauts de biocompatibilité résultant de l'utilisation de biomatériaux [83]. Une méthode potentielle pour réduire la réaction immunitaire induite est la diminution de l'expression des antigènes du CMH-II situés à la surface des cellules du donneur [83]. Une autre méthode consisterait à sélectionner les cellules du donneur les mieux adaptées à chaque receveur, ce qui dépendrait fortement de la création de banques de cellules souches humaines [161].

OPTIMISATION DES TECHNIQUES DE REPROGRAMMATION

Un des obstacles majeurs à l'utilisation des cellules souches est la difficulté à maîtriser les techniques d'isolement, de culture, de reprogrammation et de différenciation cellulaires. Quel que soit le type de cellule, aucune méthode ne permet d'obtenir une reprogrammation ou une différenciation totalement efficace [130]. Par conséquent, une période prolongée de culture cellulaire est nécessaire pour générer suffisamment de cellules éligibles aux tests précliniques et à une éventuelle transplantation [130]. L'identification et l'isolement précis des cellules différenciées du *pool* cellulaire sont également essentiels ; en effet, la transplantation d'un mélange de cellules différenciées et indifférenciées expose à un risque de tératome [99].

AMÉLIORER LES PERFORMANCES DES CELLULES SOUCHES

Deux stratégies permettraient d'optimiser les performances des thérapies cellulaires : l'amélioration des caractéristiques des cellules du donneur et la promotion d'un micro-environnement favorable chez l'hôte.

Chez l'hôte, des lésions préexistantes de la membrane de Bruch limitent l'adhésion, la survie, la différenciation et le fonctionnement des cellules d'épithélium pigmentaire greffées [175, 176]. Pour améliorer l'intégration des cellules du donneur, la transplantation d'épithélium pigmentaire sous forme d'une monocouche est une option [177], mais cette procédure comporte un risque de complications résultant de procédures chirurgicales lourdes et d'une éventuelle mauvaise biocompatibilité [83, 130]. Avec l'exploration de nouvelles techniques chirurgicales, ce risque sera probablement réduit à l'avenir. Une autre approche consiste à moduler les intégrines des cellules d'épithélium pigmentaire greffées [178].

Les cellules autologues sont aussi porteuses des mutations liées à la maladie traitée. Chez un patient qui a reçu une greffe de cellules dérivées d'iPSC, aucun effet indésirable lié à la mutation génétique n'a été observé après 4 ans [179], mais la sécurité et les effets à plus long terme doivent encore être déterminés. La correction des gènes pathogènes est réalisable, mais la technologie à mettre en œuvre n'est peut-être pas encore disponible pour une pratique clinique à grande échelle. Des techniques d'édition de gènes plus efficaces et plus économiques pourraient être nécessaires.

La modification préclinique des gènes est un moyen possible d'augmenter la production cellulaire de facteurs neurotrophiques ou d'induire la biosynthèse d'autres types de facteurs trophiques [83, 86]. En combinant les avantages de différents facteurs et/ou cellules, une stratégie thérapeutique faisant appel à plusieurs voies d'administration et à plusieurs types cellulaires peut également être considérée. Par exemple, les cellules souches mésenchymateuses comportant un gène de l'érythropoïétine modifié présentent un effet de préservation accrue dans les modèles de rat [180], et l'introduction d'érythropoïétine avant la transplantation améliore la survie et l'efficacité des cellules du donneur in vivo [181, 182]. Un autre exemple est l'utilisation des cellules souches mésenchymateuses comme facteurs immunorégulateurs. L'amélioration des effets thérapeutiques pourrait résulter de l'administration combinée de cellules souches mésenchymateuses et de cellules thérapeutiques par voie sous-rétinienne [130, 183, 184].

OPTIMISER LES TECHNIQUES DE DÉLIVRANCE

Une particularité spécifique à la transplantation de cellules d'épithélium pigmentaire est l'utilisation ou non d'une membrane de support. Certains rapports ont suggéré que l'emploi d'une membrane de support améliorait la polarisation, la maturation, la stabilité et la survie des cellules d'épithélium pigmentaire après leur transplantation [109, 177]. La faisabilité, la sécurité et la fonctionnalité de la transplantation sous-rétinienne d'une membrane de cellules d'épithélium pigmentaire dérivées de cellules souches embryonnaires humaines ont été confirmées par des études précliniques chez l'animal [89, 185, 186]. D'un point de vue chirurgical, l'application d'un patch réduit la possibilité de perte cellulaire et de dissémination dans le vitré [89]. Par opposition, l'injection de suspensions cellulaires expose à des risques de reflux dans la cavité vitréenne, de lésions cellulaires par cisaillement à travers la canule, ou encore de défaut d'intégration et d'organisation [187]. Cependant, l'application d'un patch dans l'espace sous-rétinien nécessite une rétinotomie plus large et des techniques chirurgicales plus complexes que l'injection sous-rétinienne [89, 154]. Le risque de rupture de la barrière hématorétinienne de l'hôte et l'exposition des cellules du donneur au système immunitaire de l'hôte augmentent le risque d'inflammation et de rejet [83].

Concernant l'administration de cellules thérapeutiques dans les stratégies de préservation, plusieurs voies ont été explorées, incluant les injections sous-rétinienne, intravitréenne, péribulbaire et intraveineuse. L'injection sous-rétinienne permet un contact direct entre l'hôte et les cellules thérapeutiques, mais la procédure d'injection peut endommager les structures de la rétine. L'administration intravitréenne réduit cette possibilité, mais la membrane limitante interne peut entraver la migration des cellules du donneur [188]. La formation d'amas cellulaires dans le vitré s'est produite dans certains cas d'injection intravitréenne de cellules souches mésenchymateuses [189]. Des effets thérapeutiques moins importants et plus courts qu'après une injection sous-rétinienne ont également été observés [86]. L'injection péri-oculaire n'a pas encore été réalisée dans le cadre

d'essais enregistrés, mais elle a été effectuée dans le cadre de certains traitements non réglementés par cellules souches rétiniennes. Dans ces études, une occlusion de l'artère centrale de la rétine s'est produite après l'injection péribulbaire de cellules souches mésenchymateuses dérivées de moelle osseuse [190, 191]. Dans les modèles animaux, divers effets neurotrophiques ont été identifiés après l'administration systémique de cellules souches [192, 193], mais les résultats chez l'homme semblent plus limités [130]. En effet, les cellules souches mésenchymateuses injectées par voie veineuse sont séquestrés par les capillaires pulmonaires [194]; par conséquent, l'administration locale peut être préférée pour ce type de cellules.

REMPLACEMENT DE LA NEURORÉTINE

Le remplacement de la neurorétine malade est un traitement plus direct que les thérapies actuelles et pourrait inverser la progression de la maladie. Cependant, deux problèmes fondamentaux doivent être résolus avant que cette technique puisse être évaluée chez l'homme : l'obtention d'une production adéquate de cellules à greffer et l'intégration de la greffe dans le circuit neuronal de la rétine hôte. Le premier problème pourrait bénéficier de la génération de tissus rétiniens tridimensionnels à partir d'iPSC [105, 195, 196]. En ce qui concerne le second problème, bien que la formation de synapses entre les photorécepteurs greffés et les cellules bipolaires de l'hôte ait été observée [197], une compréhension plus claire du mécanisme de connexion entre les cellules du donneur et de l'hôte est nécessaire. Avec la découverte remarquable du transfert de matériel cytoplasmique entre les photorécepteurs du donneur et de l'hôte, une nouvelle analyse des résultats des études précédentes est nécessaire [198–200].

Pour remédier à la perte de cellules ganglionnaires dans le glaucome, la neuroprotection pourrait être une approche efficace. La mort des cellules ganglionnaires est fortement liée à l'altération du support neurotrophique et, bien que la génération de cellules ganglionnaires à partir d'iPSC ait été techniquement possible, des cellules ganglionnaires transplantables de qualité clinique n'ont pas encore été obtenues [138, 192, 201, 202]. Plus récemment, on a découvert que la modulation de la voie mTOR, une voie intracellulaire de détection des nutriments, facilite la régénération des axones des cellules ganglionnaires humaines, ce qui suggère une nouvelle voie thérapeutique potentielle pour l'autoréparation des cellules ganglionnaires rétiniennes [203].

Une présentation du prélèvement des cellules souches, aux études précliniques et cliniques est fournie dans la fig. 35-5.

Conclusion

Compte tenu des résultats positifs obtenus dans les études précliniques et cliniques, la thérapie par cellules souches reste une option prometteuse pour le traitement des pathologies rétiniennes dégénératives. En plus de la transplantation de cellules

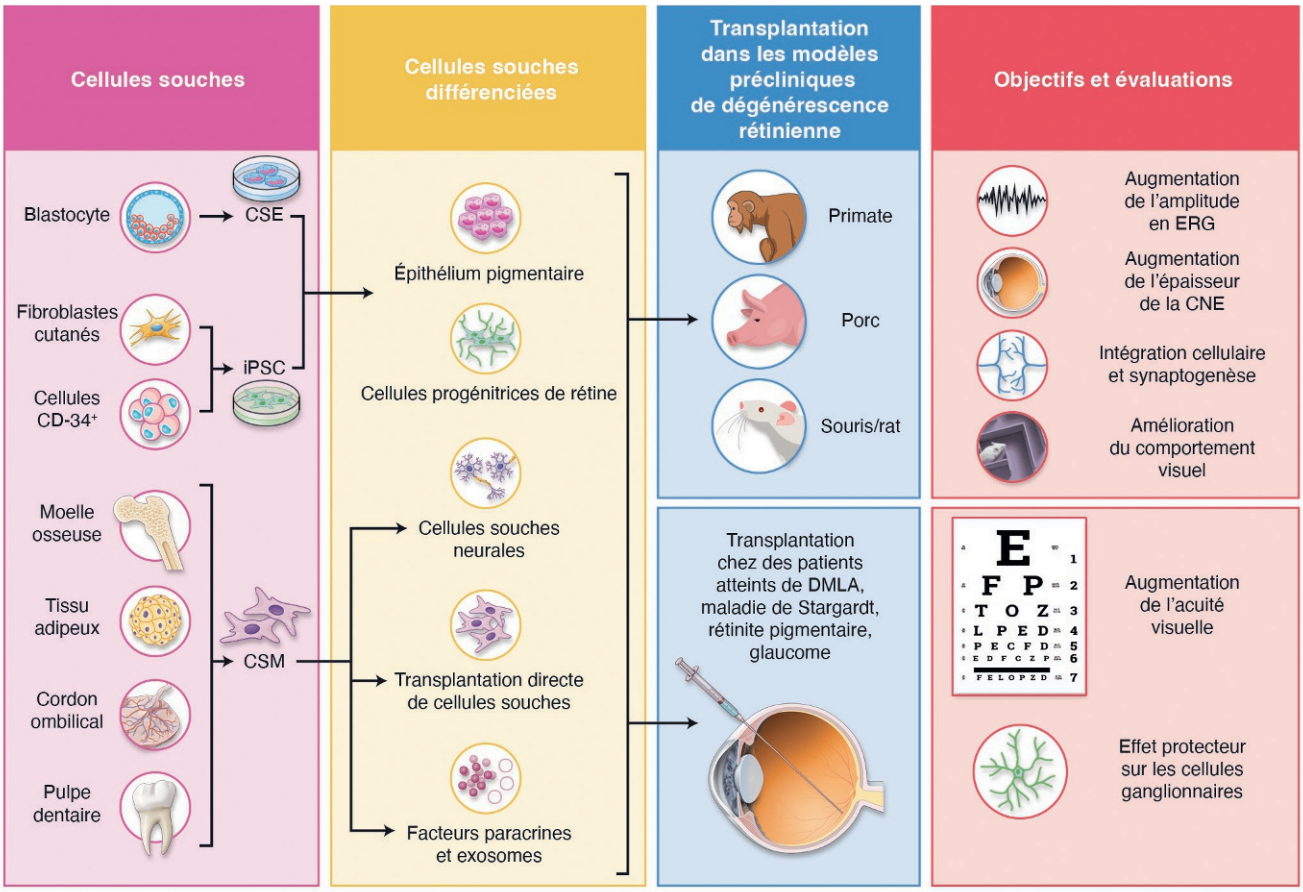


Fig. 35-5 ***Cellules souches – du prélèvement, aux études précliniques et cliniques.***
CD-34+ : cellules souches hématopoïétiques; CNE : couche nucléaire externe; CSE : cellules souches embryonnaires; CSM : cellules souches mésenchymateuses; iPSC : cellules pluripotentes induites.
Source : Cyrille Martinet. D'après Sharma A, Jaganathan BG. Stem cell therapy for retinal degeneration : the evidence to date. Biologics 2021; 15 : 299-306.

souches et de leurs dérivés, les options thérapeutiques futures incluront la cotransplantation de plusieurs types cellulaires pour optimiser l'efficacité clinique. De plus, les cellules souches pourront être modifiées pour surexprimer des facteurs rétinotrophiques. Le développement de nouveaux supports biocompatibles pour la culture et la transplantation des cellules souches et de leurs dérivés pourrait améliorer les bénéfices cliniques.

Pour l'instant, il n'y a pas de consensus sur la voie d'administration, la méthode d'évaluation des résultats, la source des cellules souches et l'effet à long terme des transplantations. Des banques de cellules souches chargées d'évaluer leur qualité biothérapeutique pourront se développer pour surmonter l'hétérogénéité liée aux donneurs et à la culture. De plus, des conditions de production standardisées doivent être établies pour l'expansion des cellules souches afin d'éviter les variations dues aux conditions de culture et au vieillissement in vitro. Les données actuelles concernant la sécurité à long terme et la possibilité de formation de tumeurs après transplantation devront aussi être étayées.

Bibliographie

Les références peuvent être consultées en ligne à l'adresse suivante : http://www.em-consulte.com/e-complement/477020.

Bibliographie

35.1. Thérapies cellulaires pour les pathologies du segment antérieur

[1] Deng SX, Borderie V, Chan CC, et al. Global consensus on the definition, classification, diagnosis and staging of limbal stem cell deficiency. Cornea 2019;38:364–75.

[2] Pellegrini G, Traverso CE, Franzi AT, et al. Long-term restoration of damaged corneal surfaces with autologous cultivated corneal epithelium. Lancet 1997;349:990–3.

[3] Tsai RJ, Li LM, Chen JK. Reconstruction of damaged corneas by transplantation of autologous limbal epithelial cells. N Engl J Med 2000;343:86–93.

[4] Schwab IR. Cultured corneal epithelia for ocular surface disease. Trans Am Ophthalmol Soc 1999;97:891–986.

[5] Rama P, Matuska S, Paganoni G, et al. Limbal stem-cell therapy and long-term corneal regeneration. N Engl J Med 2010;363:147–55.

[6] Bobba S, Chow S, Watson S, Di Girolamo N. Clinical outcomes of xeno-free expansion and transplantation of autologous ocular surface epithelial stem cells via contact lens delivery : a prospective case series. Stem Cell Res Ther 2015;6. 23-15.

[7] Sangwan VS, Basu S, Vemuganti GK, et al. Clinical outcomes of xeno-free autologous cultivated limbal epithelial transplantation : a 10-year study. Br J Ophthalmol 2011;95:1525–9.

[8] Ghoubay-Benallaoua D, Basli E, Goldschmidt P, et al. Human epithelial cell cultures from superficial limbal explants. Mol Vis 2011;17:341–54.

[9] Ghoubay-Benallaoua D, Sandali O, Goldschmidt P, Borderie V. Kinetics of expansion of human limbal epithelial progenitors in primary culture of explants with no feeders. PLoSOne 2013;8(12), e81965.

[10]Schwab IR, Reyes M, Isseroff RR. Successful transplantation of bioengineered tissue replacements in patients with ocular surface disease. Cornea 2000;19:421–6.

[11]Borderie VM, Ghoubay D, Georgeon C, et al. Long-term results of cultured limbal stem cell versus limbal tissue transplantation in stage 3 limbal deficiency. Stem Cells Transl Med 2019;8:1230–41.

[12]Rama P, Bonini S, Lambiase A, et al. Autologous fibrin-cultured limbal stem cells permanently restore the corneal surface of patients with total limbal stem cell deficiency. Transplantation 2001;72:1478–85.

[13]Sangwan VS, Vemuganti GK, Singh S, Balasubramanian D. Successful reconstruction of damaged ocular outer surface in humans using limbal and conjuctival stem cell culture methods. Biosci Rep 2003;23:169–74.

[14]Sangwan VS, Matalia HP, Vemuganti GK, et al. Clinical outcome of autologous cultivated limbal epithelium transplantation. Indian J Ophthalmol 2006;54:29–34.

[15]De Luca M, Pellegrini G, Green H. Regeneration of squamous epithelia from stem cells of cultured grafts. Regen Med 2006;1:45–57.

[16]Meller D, Pauklin M, Westekemper H, Steuhl KP. Autologous transplantation of cultivated limbal epithelium. Ophthalmologe 2010;107:1133–8.

[17]Baradaran-Rafii A, Javadi MA, Rezaei Kanavi M, et al. Limbal stem cell deficiency in chronic and delayed-onset mustard gas keratopathy. Ophthalmology 2010;117:246–52.

[18]Kolli S, Ahmad S, Lako M, Figueiredo F. Successful clinical implementation of corneal epithelial stem cell therapy for treatment of unilateral limbal stem cell deficiency. Stem Cells 2010;28:597–610.

[19]Pellegrini G, Rama P, Matuska S, et al. Biological parameters determining the clinical outcome of autologous cultures of limbal stem cells. Regen Med 2013;8:553–67.

[20]Corradini F, Venturi B, Pellegrini G, et al. Methods for characterization/manipulation of human corneal stem cells and their applications in regenerative medicine. Methods Mol Biol 2012;916:357–72.

[21]Sangwan VS, Basu S, MacNeil S, Balasubramanian D. Simple limbal epithelial transplantation (SLET) : a novel surgical technique for the treatment of unilateral limbal stem cell deficiency. Br J Ophthalmol 2012;96:931–4.

[22]Basu S, Sureka SP, Shanbhag SS, et al. Simple limbal epithelial transplantation : long-term clinical outcomes in 125 cases of unilateral chronic ocular surface burns. Ophthalmology 2016;123:1000–10.

[23]Prabhasawat P, Chirapapaisan C, Ngowyutagon P, et al. Efficacy and outcome of simple limbal epithelial transplantation for limbal stem cell deficiency verified by epithelial phenotypes integrated with clinical evaluation. Ocul Surf 2021;22:27–37.

[24]Thokala P, Singh A, Singh VK, et al. Economic, clinical and social impact of simple limbal epithelial transplantation for limbal stem cell deficiency. Br J Ophthalmol 2022;106(7):923–8.

[25]Eslani M, Haq Z, Movahedan A, et al. Late acute rejection after allograft limbal stem cell transplantation : evidence for long-term donor survival. Cornea 2017;36:26–31.

[26]Daya SM, Watson A, Sharpe JR, et al. Outcomes and DNA analysis of ex vivo expanded stem cell allograft for ocular surface reconstruction. Ophthalmology 2005;112:470–7.

[27]Campbell JDM, Ahmad S, Agrawal A, et al. Allogeneic ex vivo expanded corneal epithelial stem cell transplantation : a randomized controlled clinical trial. Stem Cells Transl Med 2019;8:323–31.

[28]Koizumi N, Inatomi T, Suzuki T, et al. Cultivated corneal epithelial stem cell transplantation in ocular surface disorders. Ophthalmology 2001;108:1569–74.

[29]Shimazaki J, Aiba M, Goto E, et al. Transplantation of human limbal epithelium cultivated on amniotic membrane for the treatment of severe ocular surface disorders. Ophthalmology 2002;109:1285–90.

[30]Daya SM, Watson A, Sharpe JR, et al. Outcomes and DNA analysis of ex vivo expanded stem cell allograft for ocular surface reconstruction. Ophthalmology 2005;112:470–7.

[31]Nakamura T, Inatomi T, Sotozono C, et al. Transplantation of autologous serum-derived cultivated corneal epithelial equivalents for the treatment of severe ocular surface disease. Ophthalmology 2006;113:1765–72.

[32]Shortt AJ, Secker GA, Rajan MS, et al. Ex vivo expansion and transplantation of limbal epithelial stem cells. Ophthalmology 2008;115:1989–97.

[33]Pauklin M, Steuhl KP, Meller D. Characterization of the corneal surface in limbal stem cell deficiency and after transplantation of cultivated limbal epithelium. Ophthalmology 2009;116:1048–56.

[34]Basu S, Fernandez MM, Das S, et al. Clinical outcomes of xeno-free allogeneic cultivated limbal epithelial transplantation for bilateral limbal stem cell deficiency. Br J Ophthalmol 2012;96:1504–9.

[35]Sandali O, Gaujoux T, Goldschmidt P, et al. Infectious keratitis in severe limbal stem cell deficiency. Ocul Immunol Inflamm 2012;20:182–9.

[36]Cheung AY, Sarnicola E, Eslani M, et al. Infectious keratitis after ocular surface stem cell transplantation. Cornea 2018;37:1395–9.

[37]Koizumi N, Inatomi T, Suzuki T, et al. Cultivated corneal epithelial stem cell transplantation in ocular surface disorders. Ophthalmology 2001;108:1569–74.

[38]Shimazaki J, Aiba M, Goto E, et al. Transplantation of human limbal epithelium cultivated on amniotic membrane for the treatment of severe ocular surface disorders. Ophthalmology 2002;109:1285–90.

[39]Shortt AJ, Secker GA, Rajan MS, et al. Ex vivo expansion and transplantation of limbal epithelial stem cells. Ophthalmology 2008;115:1989–97.

[40]Shortt AJ, Bunce C, Levis HJ, et al. Three-year outcomes of cultured limbal epithelial allografts in aniridia and Stevens-Johnson syndrome evaluated using the clinical outcome assessment in surgical trials assessment tool. Stem Cells Transl Med 2014;3:265–75.

[41]Huang T, Wang Y, Zhang H, et al. Limbal allografting from living-related donors to treat partial limbal deficiency secondary to ocular chemical burns. Arch Ophthalmol 2011;129:1267–73.

[42]Holland EJ, Mogilishetty G, Skeens HM, et al. Systemic immunosuppression in ocular surface stem cell transplantation : results of a 10-year experience. Cornea 2012;31:655–61.

[43]Qi X, Xie L, Cheng J, Zhai H, et al. Characteristics of immune rejection after allogeneic cultivated limbal epithelial transplantation. Ophthalmology 2013;120:931–6.

[44]Ang AY, Chan CC, Biber JM, Holland EJ. Ocular surface stem cell transplantation rejection : incidence, characteristics, and outcomes. Cornea 2013;32:229–36.

[45]Banayan N, Georgeon C, Grieve K, et al. Spectral domain optical coherence tomography in limbal stem cell deficiency. A case control study. Am J Ophthalmol 2018;190:179–90.
[46]Liu J, Sheha H, Fu Y, et al. Oral mucosal graft with amniotic membrane transplantation for total limbal stem cell deficiency. Am J Ophthalmol 2011;152:739–47.
[47]Nakamura T, Inatomi T, Sotozono C, et al. Transplantation of cultivated autologous oral mucosal epithelial cells in patients with severe ocular surface disorders. Br J Ophthalmol 2004;88:1280–4.
[48]Nakamura T, Takeda K, Inatomi T, et al. Long-term results of autologous cultivated oral mucosal epithelial transplantation in the scar phase of severe ocular surface disorders. Br J Ophthalmol 2011;95:942–6.
[49]Hirayama M, Satake Y, Higa K, et al. Transplantation of cultivated oral mucosal epithelium prepared in fibrin-coated culture dishes. Invest Ophthalmol Vis Sci 2012;53:1602–9.
[50]Tan DT, Ang LP, Beuerman RW. Reconstruction of the ocular surface by transplantation of a serum-free derived cultivated conjunctival epithelial equivalent. Transplantation 2004;77:1729–34.
[51]Ricardo JR, Cristovam PC, Filho PA, et al. Transplantation of conjunctival epithelial cells cultivated ex vivo in patients with total limbal stem cell deficiency. Cornea 2013;32:221–8.
[52]Calonge M, Perez I, Galindo S, et al. A proof-of-concept clinical trial using mesenchymal stem cells for the treatment of corneal epithelial stem cell deficiency. Transl Res 2018;206:18–5244.
[53]Joyce NC. Cell cycle status in human corneal endothelium. Exp Eye Res 2005;81:629–38.
[54]He Z, Campolmi N, Gain P, et al. Revisited microanatomy of the corneal endothelial periphery : new evidence for continuous centripetal migration of endothelial cells in humans. Stem Cells 2012;30:2523–34.
[55]Engelmann K, Bednarz J, Valtink M. Prospects for endothelial transplantation. Exp Eye Res 2004;78:573–8.
[56]Engelmann K, Böhnke M, Friedl P. Isolation and long-term cultivation of human corneal endothelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 1988;29:1656–62.
[57]Okumura N, Kakutani K, Numata R, et al. Laminin-511 and -521 enable efficient in vitro expansion of human corneal endothelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 2015;56:2933–42.
[58]Palchesko RN, Funderburgh JL, Feinberg AW. Engineered basement membranes for regenerating the corneal endothelium. Adv Healthc Mater 2016;5:2942–50.
[59]Bartakova A, Kuzmenko O, Alvarez-Delfin K, et al. A cell culture approach to optimized human corneal endothelial cell function. Invest Ophthalmol Vis Sci 2018;59:1617–29.
[60]Zhu YT, Tighe S, Chen SL, et al. Engineering of human corneal endothelial grafts. Curr Ophthalmol Rep 2015;3:207.
[61]Okumura N, Kusakabe A, Hirano H, et al. Density-gradient centrifugation enables the purification of cultured corneal endothelial cells for cell therapy by eliminating senescent cells. Sci Rep 2015;5:15005.
[62]Kinoshita S, Koizumi N, Ueno M, et al. Injection of cultured cells with a ROCK inhibitor for bullous keratopathy. N Engl J Med 2018;378:995–1003.
[63]Numa K, Imai K, Ueno M, et al. Five-year follow-up of first 11 patients undergoing injection of cultured corneal endothelial cells for corneal endothelial failure. Ophthalmology 2021;128:504–14.
[64]Okumura N, Kinoshita S, Koizumi N. The role of Rho kinase inhibitors in corneal endothelial dysfunction. Curr Pharm Des 2017;23:660–6.
[65]Okumura N, Koizumi N, Ueno M, et al. ROCK inhibitor converts corneal endothelial cells into a phenotype capable of regenerating in vivo endothelial tissue. Am J Pathol 2012;181:268–77.
[66]Bostan C, Theriault M, Forget KJ, et al. In vivo functionality of a corneal endothelium transplanted by cell-injection therapy in a feline model. Invest Ophthalmol Vis Sci 2016;57:1620–34.
[67]Soh YQ, Peh G, George BL, et al. Predicative factors for corneal endothelial cell migration. Invest Ophthalmol Vis Sci 2016;57:338–48.
[68]Okumura N, Fujii K, Kagami T, et al. Activation of the Rho/Rho kinase signaling pathway is involved in cell death of corneal endothelium. Invest Ophthalmol Vis Sci 2016;57:6843–51.
[69]Pipparelli A, Arsenijevic Y, Thuret G, et al. ROCK inhibitor enhances adhesion and wound healing of human corneal endothelial cells. PLoSOne 2013;8(4), e62095.
[70]Okumura N, Okazaki Y, Inoue R, et al. Effect of the Rho-associated kinase inhibitor eye drop (ripasudil) on corneal endothelial wound healing. Invest Ophthalmol Vis Sci 2016;57:1284–92.
[71]Okumura N, Koizumi N, Kay EP, et al. The ROCK inhibitor eye drop accelerates corneal endothelium wound healing. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013;54:2493–502.
[72]Du Y, Funderburgh ML, Mann MM, et al. Multipotent stem cells in human corneal stroma. Stem Cells 2005;23:1266–75.
[73]Ghoubay-Benallaoua D, de Sousa C, Martos R, et al. Easy xeno-free and feeder-free method for isolating and growing limbal stromal and epithelial stem cells of the human cornea. PLoSOne 2017;12, e0188398.
[74]Hertsenberg AJ, Shojaati G, Funderburgh ML, et al. Corneal stromal stem cells reduce corneal scarring by mediating neutrophil infiltration after wounding. PLoSOne 2017;12, e0171712.
[75]Du Y, Carlson EC, Funderburgh ML, et al. Stem cell therapy restores transparency to defective murine corneas. Stem Cells 2009;27:1635–42.
[76]Wu J, Du Y, Mann MM, et al. Corneal stromal stem cells versus corneal fibroblasts in generating structurally appropriate corneal stromal tissue. Exp Eye Res 2014;120:71–81.
[77]Du Y, Sundarraj N, Funderburgh ML, et al. Secretion and organization of a cornea-like tissue in vitro by stem cells from human corneal stroma. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007;48:5038–45.
[78]Syed-Picard FN, Du Y, Hertsenberg AJ, et al. Scaffold-free tissue engineering of functional corneal stromal tissue. J Tissue Eng Regen Med 2018;12:59–69.
[79]Funderburgh JL, Funderburgh ML, Du Y. Stem cells in the limbal stroma. Ocul Surf 2016;14:113–20.
[80]Basu S, Hertsenberg AJ, Funderburgh ML, et al. Human limbal biopsy-derived stromal stem cells prevent corneal scarring. Sci Transl Med 2014;6. 266ra172.
[81]Ghoubay D, Borderie M, Grieve K, et al. Corneal stromal stem cells restore transparency after N2-injury in mice. Stem Cells Transl Med 2020;9:917–35.

35.2. Thérapie cellulaire dans les maladies rétiniennes

[82]Singh MS, Park SS, Albini TA, et al. Retinal stem cell transplantation : balancing safety and potential. Prog Retin Eye Res 2020;75, 100779.
[83]Nazari H, Zhang L, Zhu D, et al. Stem cell based therapies for age-related macular degeneration : The promises and the challenges. Prog Retin Eye Res 2015;48:1–39.
[84]Dias MF, Joo K, Kemp JA, et al. Molecular genetics and emerging therapies for retinitis pigmentosa : Basic research and clinical perspectives. Prog Retin Eye Res 2018;63:107–31.
[85]Mehat MS, Sundaram V, Ripamonti C, et al. Transplantation of human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelial cells in macular degeneration. Ophthalmology 2018;125(11):1765–75.
[86]Park SS, Moisseiev E, Bauer G, et al. Advances in bone marrow stem cell therapy for retinal dysfunction. Prog Retin Eye Res 2017;56:148–65.
[87]Foltz LP, Clegg DO. Patient-derived induced pluripotent stem cells for modelling genetic retinal dystrophies. Prog Retin Eye Res 2019;68:54–66.
[88]Zarbin M, Sugino I, Townes-Anderson E. Concise review : update on retinal pigment epithelium transplantation for age-related macular degeneration. Stem Cells Transl Med 2019;8(5):466–77.
[89]da Cruz L, Fynes K, Georgiadis O, et al. Phase 1 clinical study of an embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium patch in age-related macular degeneration. Nat Biotechnol 2018;36(4):328–37.
[90]Mandai M, Watanabe A, Kurimoto Y, et al. Autologous induced stem-cell-derived retinal cells for macular degeneration. N Engl J Med 2017;376(11):1038–46.
[91]Schwartz SD, Tan G, Hosseini H, Nagiel A. Subretinal transplantation of embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium for the treatment of macular degeneration : an assessment at 4 years. Invest Ophthalmol Vis Sci 2016;57(5). ORSFc1-9.
[92]Osakada F, Ikeda H, Sasai Y, Takahashi M. Stepwise differentiation of pluripotent stem cells into retinal cells. Nat Protoc 2009;4(6):811–24.

[93]Mazzilli JL, Snook JD, Simmons K, et al. A preclinical safety study of human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelial cells for macular degeneration. JOcul Pharmacol Ther 2020;36(1):65–9.
[94]Petrus-Reurer S, Kumar P, Padrell Sánchez S, et al. Preclinical safety studies of human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelial cells for the treatment of age-related macular degeneration. Stem Cells Transl Med 2020;9(8):936–53.
[95]Wang ST, Chen LL, Zhang P, et al. Transplantation of retinal progenitor cells from optic cup-like structures differentiated from human embryonic stem cells in vitro and in vivo generation of retinal ganglion-like cells. Stem Cells Dev 2019;28(4):258–67.
[96]Aboualizadeh E, Phillips MJ, McGregor JE, et al. Imaging transplanted photoreceptors in living nonhuman primates with single-cell resolution. Stem Cell Reports 2020;15(2):482–97.
[97]Drukker M, Katz G, Urbach A, et al. Characterization of the expression of MHC proteins in human embryonic stem cells. Proc Natl Acad Sci U S A 2002;99(15):9864–9.
[98]Sperger JM, Chen X, Draper JS, et al. Gene expression patterns in human embryonic stem cells and human pluripotent germ cell tumors. Proc Natl Acad Sci U S A 2003;100(23):13350–5.
[99]Arnhold S, Klein H, Semkova I, et al. Neurally selected embryonic stem cells induce tumor formation after long-term survival following engraftment into the subretinal space. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004;45(12):4251–5.
[100] Peterson SE, Loring JF. Genomic instability in pluripotent stem cells : implications for clinical applications. J Biol Chem 2014;289(8):4578–84.
[101] Schwartz SD, Hubschman JP, Heilwell G, et al. Embryonic stem cell trials for macular degeneration : a preliminary report. Lancet 2012;379(9817):713–20.
[102] Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell 2007;131(5):861–72.
[103] Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell 2006;126(4):663–76.
[104] Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. Science 2007;318(5858):1917–20.
[105] Zhong X, Gutierrez C, Xue T, et al. Generation of three-dimensional retinal tissue with functional photoreceptors from human iPSCs. Nat Commun 2014;5:4047.
[106] Kaji K, Norrby K, Paca A, et al. Virus-free induction of pluripotency and subsequent excision of reprogramming factors. Nature 2009;458(7239):771–5.
[107] Zhou H, Wu S, Joo JY, et al. Generation of induced pluripotent stem cells using recombinant proteins. Cell Stem Cell 2009;4(5):381–4.
[108] Warren L, Manos PD, Ahfeldt T, et al. Highly efficient reprogramming to pluripotency and directed differentiation of human cells with synthetic modified mRNA. Cell Stem Cell 2010;7(5):618–30.
[109] Kamao H, Mandai M, Okamoto S, et al. Characterization of human induced pluripotent stem cell-derived retinal pigment epithelium cell sheets aiming for clinical application. Stem Cell Reports 2014;2(2):205–18.
[110] Kokkinaki M, Sahibzada N, Golestaneh N. Human iPS-derived retinal pigment epithelium (RPE) cells exhibit ion transport, membrane potential, polarized VEGF secretion and gene expression pattern similar to native RPE. Stem Cells 2011;29(5):825–35.
[111] Phillips MJ, Wallace KA, Dickerson SJ, et al. Blood-derived human iPS cells generate optic vesicle-like structures with the capacity to form retinal laminae and develop synapses. Invest Ophthalmol Vis Sci 2012;53(4):2007–19.
[112] Tu HY, Watanabe T, Shirai H, et al. Medium- to long-term survival and functional examination of human iPSC-derived retinas in rat and primate models of retinal degeneration. EBioMedicine 2019;39:562–74.
[113] Zhu D, Xie M, Gademann F, et al. Protective effects of human iPS-derived retinal pigmented epithelial cells on retinal degenerative disease. Stem Cell Res Ther 2020;11(1):98.
[114] Collin J, Zerti D, Queen R, et al. CRX expression in pluripotent stem cell-derived photoreceptors marks a transplantable subpopulation of early cones. Stem Cells 2019;37(5):609–22.
[115] Sharma R, Khristov V, Rising A, et al. Clinical-grade stem cell-derived retinal pigment epithelium patch rescues retinal degeneration in rodents and pigs. Sci Transl Med 2019;11(475):eaat5580.
[116] Cho H, Macklin BL, Lin YY, et al. iPSC-derived endothelial cell response to hypoxia via SDF1a/CXCR4 axis facilitates incorporation to revascularize ischemic retina. JCI Insight 2020;5(6), 131828.
[117] Borooah S, Phillips MJ, Bilican B, et al. Using human induced pluripotent stem cells to treat retinal disease. Prog Retin Eye Res 2013;37:163–81.
[118] Bassuk AG, Zheng A, Li Y, et al. Precision Medicine : Genetic Repair of Retinitis Pigmentosa in Patient-Derived Stem Cells Sci Rep. 6; 2016. p. 19969.
[119] Jin ZB, Okamoto S, Mandai M, Takahashi M. Induced pluripotent stem cells for retinal degenerative diseases : a new perspective on the challenges. J Genet 2009;88(4):417–24.
[120] Kaneko S, Yamanaka S. To be immunogenic, or not to be : that's the iPSC question. Cell Stem Cell 2013;12(4):385–6.
[121] Taylor CJ, Peacock S, Chaudhry AN, et al. Generating an iPSC bank for HLA-matched tissue transplantation based on known donor and recipient HLA types. Cell Stem Cell 2012;11(2):147–52.
[122] McGill TJ, Stoddard J, Renner LM, et al. Allogeneic iPSC-derived RPE cell graft failure following transplantation into the subretinal space in nonhuman primates. Invest Ophthalmol Vis Sci 2018;59(3):1374–83.
[123] Sugita S, Iwasaki Y, Makabe K, et al. Successful transplantation of retinal pigment epithelial cells from MHC homozygote iPSCs in MHC-matched models. Stem Cell Reports 2016;7(4):635–48.
[124] Miyagishima KJ, Wan Q, Corneo B, et al. In pursuit of authenticity : induced pluripotent stem cell-derived retinal pigment epithelium for clinical applications. Stem Cells Transl Med 2016;5(11):1562–74.
[125] Zhao T, Zhang ZN, Rong Z, Xu Y. Immunogenicity of induced pluripotent stem cells. Nature 2011;474(7350):212–5.
[126] Friedenstein AJ, Petrakova KV, Kurolesova AI, Frolova GP. Heterotopic of bone marrow. Analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues. Transplantation 1968;6(2):230–47.
[127] Crisan M, Yap S, Casteilla L, et al. A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs. Cell Stem Cell 2008;3(3):301–13.
[128] da Silva Meirelles L, Chagastelles PC, Nardi NB. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. J Cell Sci 2006;119(Pt 11):2204–13.
[129] Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. Cytotherapy 2006;8(4):315–7.
[130] Jones MK, Lu B, Girman S, Wang S. Cell-based therapeutic strategies for replacement and preservation in retinal degenerative diseases. Prog Retin Eye Res 2017;58:1–27.
[131] Caplan AI, Dennis JE. Mesenchymal stem cells as trophic mediators. J Cell Biochem 2006;98(5):1076–84.
[132] Ryan JM, Barry FP, Murphy JM, Mahon BP. Mesenchymal stem cells avoid allogeneic rejection. J Inflamm (Lond) 2005;2:8.
[133] Alsaeedi HA, Koh AEH, Lam C, et al. Dental pulp stem cells therapy overcome photoreceptor cell death and protects the retina in a rat model of sodium iodate-induced retinal degeneration. J Photochem Photobiol B 2019;198, 111561.
[134] Liu X, Xie J, Yang L, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells enhance autophagy and help protect cells under hypoxic and retinal detachment conditions. J Cell Mol Med 2020;24(6):3346–58.
[135] Yu B, Shao H, Su C, et al. Exosomes derived from MSCs ameliorate retinal laser injury partially by inhibition of MCP-1. Sci Rep 2016;6(1):34562.
[136] Yu C, Yang K, Meng X, et al. Downregulation of long noncoding RNA MIAT in the retina of diabetic rats with tail-vein injection of human umbilical-cord mesenchymal stem cells. Int J Med Sci 2020;17(5):591–8.

[137] Ezquer M, Urzua CA, Montecino S, et al. Intravitreal administration of multipotent mesenchymal stromal cells triggers a cytoprotective microenvironment in the retina of diabetic mice. Stem Cell Res Ther 2016 ;7:42.
[138] Mead B, Amaral J, Tomarev S. Mesenchymal stem cell-derived small extracellular vesicles promote neuroprotection in rodent models of glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 2018 ;59(2):702–14.
[139] Rajashekhar G, Ramadan A, Abburi C, et al. Regenerative therapeutic potential of adipose stromal cells in early stage diabetic retinopathy. PLoSOne 2014 ;9(1), e84671.
[140] Machalińska A, Kawa M, Pius-Sadowska E, et al. Long-term neuroprotective effects of NT-4-engineered mesenchymal stem cells injected intravitreally in a mouse model of acute retinal injury. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013 ;54(13):8292–305.
[141] Rao RC, Dedania VS, Johnson MW. Stem cells for retinal disease : a perspective on the promise and perils. Am J Ophthalmol 2017 ;179:32–8.
[142] Ho AC, Chang TS, Samuel M, et al. Experience with a subretinal cell-based therapy in patients with geographic atrophy secondary to age-related macular dDegeneration. Am J Ophthalmol 2017 ;179:67–80.
[143] Seaberg RM, van der Kooy D. Stem and progenitor cells : the premature desertion of rigorous definitions. Trends Neurosci 2003 ;26(3):125–31.
[144] Radtke ND, Aramant RB, Seiler M, Petry HM. Preliminary report : indications of improved visual function after retinal sheet transplantation in retinitis pigmentosa patients. Am J Ophthalmol 1999 ;128(3):384–7.
[145] Das T, del Cerro M, Jalali S, et al. The transplantation of human fetal neuroretinal cells in advanced retinitis pigmentosa patients : results of a long-term safety study. Exp Neurol 1999 ;157(1):58–68.
[146] Koh S, Kim N, Yin HH, et al. Human umbilical tissue-derived cells promote synapse formation and neurite outgrowth via thrombospondin family proteins. J Neurosci 2015 ;35(47):15649–65.
[147] Cao J, Murat C, An W, et al. Human umbilical tissue-derived cells rescue retinal pigment epithelium dysfunction in retinal degeneration. Stem Cells 2016 ;34(2):367–79.
[148] Lund RD, Wang S, Lu B, et al. Cells isolated from umbilical cord tissue rescue photoreceptors and visual functions in a rodent model of retinal disease. Stem Cells 2007 ;25(3):602–11.
[149] Luo J, Baranov P, Patel S, et al. Human retinal progenitor cell transplantation preserves vision. J Biol Chem 2014 ;289(10):6362–71.
[150] Klassen H, Kiilgaard JF, Zahir T, et al. Progenitor cells from the porcine neural retina express photoreceptor markers after transplantation to the subretinal space of allorecipients. Stem Cells 2007 ;25(5):1222–30.
[151] Kuppermann BD, Boyer DS, Mills B, et al. Safety and activity of a single, intravitreal injection of human retinal progenitor cells (jCell) for treatment of retinitis pigmentosa (RP). Invest Ophthalmol Vis Sci 2018 ;59(9):2987.
[152] Singh MS, MacLaren RE. Stem cell treatment for age-related macular degeneration : the challenges. Invest Ophthalmol Vis Sci 2018 ;59(4). AMD78-82.
[153] Schwartz SD, Regillo CD, Lam BL, et al. Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy : follow-up of two open-label phase 1/2 studies. Lancet 2015 ;385(9967):509–16.
[154] Kashani AH, Lebkowski JS, Rahhal FM, et al. A bioengineered retinal pigment epithelial monolayer for advanced, dry age-related macular degeneration. Sci Transl Med 2018 ;10(435):eaao4097.
[155] Park SS, Bauer G, Abedi M, et al. Intravitreal autologous bone marrow CD34+ cell therapy for ischemic and degenerative retinal disorders : preliminary phase 1 clinical trial findings. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014 ;56(1):81–9.
[156] Weiss JN, Benes SC, Levy S. Stem Cell Ophthalmology Treatment Study (SCOTS) : improvement in serpiginous choroidopathy following autologous bone marrow derived stem cell treatment. Neural Regen Res 2016 ;11(9):1512–6.
[157] Weiss JN, Levy S, Malkin A. Stem Cell Ophthalmology Treatment Study (SCOTS) for retinal and optic nerve diseases : a preliminary report. Neural Regen Res 2015 ;10(6):982–8.
[158] Weiss JN, Levy S, Benes SC. Stem Cell Ophthalmology Treatment Study (SCOTS) for retinal and optic nerve diseases : a case report of improvement in relapsing auto-immune optic neuropathy. Neural Regen Res 2015 ;10(9):1507–15.
[159] Weiss JN, Levy S, Benes SC. Stem Cell Ophthalmology Treatment Study (SCOTS) : bone marrow-derived stem cells in the treatment of Leber's hereditary optic neuropathy. Neural Regen Res 2016 ;11(10):1685–94.
[160] Weiss JN, Levy S, Benes SC. Stem Cell Ophthalmology treatment study : bone marrow derived stem cells in the treatment of non-arteritic ischemic optic neuropathy (NAION). Stem Cell Investig 2017 ;4:94.
[161] Heller JP, Martin KR. Enhancing RPE cell-based therapy outcomes for AMD : the role of Bruch's membrane. Transl Vis Sci Technol 2014 ;3(4):4.
[162] Marc RE, Jones BW, Watt CB, Strettoi E. Neural remodeling in retinal degeneration. Prog Retin Eye Res 2003 ;22(5):607–55.
[163] Bird AC, Phillips RL, Hageman GS. Geographic atrophy : a histopathological assessment. JAMA Ophthalmol 2014 ;132(3):338–45.
[164] Gasparini SJ, Llonch S, Borsch O, Ader M. Transplantation of photoreceptors into the degenerative retina : Current state and future perspectives. Prog Retin Eye Res 2019 ;69:1–37.
[165] McGill TJ, Cottam B, Lu B, et al. Transplantation of human central nervous system stem cells - neuroprotection in retinal degeneration. Eur J Neurosci 2012 ;35(3):468–77.
[166] Tsai Y, Lu B, Bakondi B, et al. Human iPSC-derived neural progenitors preserve vision in an AMD-mike model. Stem Cells 2015 ;33(8):2537–49.
[167] Wen YT, Ho YC, Lee YC, et al. The benefits and hazards of intravitreal mesenchymal stem cell (MSC) based-therapies in the experimental ischemic optic neuropathy. Int J Mol Sci 2021 ;22(4):2117.
[168] Zerti D, Hilgen G, Dorgau B, et al. Transplanted pluripotent stem cell-derived photoreceptor precursors elicit conventional and unusual light responses in mice with advanced retinal degeneration. Stem Cells 2021 ;39(7):882–96.
[169] Khine KT, Albini TA, Lee RK. Chronic retinal detachment and neovascular glaucoma after intravitreal stem cell injection for Usher syndrome. Am J Ophthalmol Case Rep 2020 ;18, 100647.
[170] Rong AJ, Lam BL, Ansari ZA, Albini TA. Vision loss secondary to autologous adipose stem cell injections : a rising problem. JAMA Ophthalmol 2018 ;136(1):97–9.
[171] Banin E, Barak A, Boyer DS, et al. Phase I/IIa clinical trial of human embryonic stem cell (hESC)-derived retinal pigmented epithelium (RPE, OpRegen) transplantation in advanced dry form age-related macular degeneration (AMD) : interim results. Invest Ophthalmol Vis Sci 2019 ;60(9):6402.
[172] Vilela CAP, Messias A, Calado RT, et al. Retinal function after intravitreal injection of autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in advanced glaucoma. Doc Ophthalmol 2021 ;143(1):33–8.
[173] Wiącek MP, Gosławski W, Grabowicz A, et al. Long-term effects of adjuvant intravitreal treatment with autologous bone marrow-derived lineage-negative cells in retinitis pigmentosa. Stem Cells Int 2021 ;2021:6631921.
[174] Jin ZB, Gao ML, Deng WL, et al. Stemming retinal regeneration with pluripotent stem cells. Prog Retin Eye Res 2019 ;69:38–56.
[175] Binder S, Stanzel BV, Krebs I, Glittenberg C. Transplantation of the RPE in AMD. Prog Retin Eye Res 2007 ;26(5):516–54.
[176] Sun K, Cai H, Tezel TH, et al. Bruch's membrane aging decreases phagocytosis of outer segments by retinal pigment epithelium. Mol Vis 2007 ;13:2310–9.
[177] Diniz B, Thomas P, Thomas B, et al. Subretinal implantation of retinal pigment epithelial cells derived from human embryonic stem cells : improved survival when implanted as a monolayer. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013 ;54(7):5087–96.
[178] Afshari FT, Fawcett JW. Improving RPE adhesion to Bruch's membrane. Eye (Lond) 2009 ;23(10):1890–3.
[179] Takagi S, Mandai M, Gocho K, et al. Evaluation of transplanted autologous induced pluripotent stem cell-derived retinal pigment epithelium in exudative age-related macular degeneration. Ophthalmol Retina 2019 ;3(10):850–9.

[180] Guan Y, Cui L, Qu Z, et al. Subretinal transplantation of rat MSCs and erythropoietin gene modified rat MSCs for protecting and rescuing degenerative retina in rats. Curr Mol Med 2013 ;13(9):1419–31.
[181] Busch S, Kannt A, Kolibabka M, et al. Systemic treatment with erythropoietin protects the neurovascular unit in a rat model of retinal neurodegeneration. PLoS One 2014 ;9(7), e102013.
[182] Liu N, Tian J, Cheng J, Zhang J. Effect of erythropoietin on the migration of bone marrow-derived mesenchymal stem cells to the acute kidney injury microenvironment. Exp Cell Res 2013 ;319(13):2019–27.
[183] Qu L, Gao L, Xu H, et al. Combined transplantation of human mesenchymal stem cells and human retinal progenitor cells into the subretinal space of RCS rats. Sci Rep 2017 ;7:199.
[184] Bakondi B, Girman S, Lu B, Wang S. Multimodal delivery of isogenic mesenchymal stem cells yields synergistic protection from retinal degeneration and vision loss. Stem Cells Transl Med 2017 ;6(2):444–57.
[185] Thomas BB, Zhu D, Zhang L, et al. Survival and functionality of hESC-derived retinal pigment epithelium cells cultured as a monolayer on polymer substrates transplanted in RCS rats. Invest Ophthalmol Vis Sci 2016 ;57(6):2877–87.
[186] Fernandes RAB, Stefanini FR, Falabella P, et al. Development of a new tissue injector for subretinal transplantation of human embryonic stem cell derived retinal pigmented epithelium. Int J Retina Vitreous 2017 ;3:41.
[187] Amer MH, White LJ, Shakesheff KM. The effect of injection using narrow-bore needles on mammalian cells : administration and formulation considerations for cell therapies. J Pharm Pharmacol 2015 ;67(5):640–50.
[188] Li N, Li X, Yuan J. Effects of bone-marrow mesenchymal stem cells transplanted into vitreous cavity of rat injured by ischemia/reperfusion. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2009 ;247(4):503–14.
[189] Tzameret A, Sher I, Belkin M, et al. Transplantation of human bone marrow mesenchymal stem cells as a thin subretinal layer ameliorates retinal degeneration in a rat model of retinal dystrophy. Exp Eye Res 2014 ;118:135–44.
[190] Apatoff MBL, Sengillo JD, White EC, et al. Autologous stem cell therapy for inherited and acquired retinal disease. Regen Med 2018 ;13(1):89–96.
[191] Boudreault K, Justus S, Lee W, et al. Complication of autologous stem cell transplantation in retinitis pigmentosa. JAMA Ophthalmol 2016 ;134(6):711–2.
[192] Bull ND, Martin KR. Concise review : toward stem cell-based therapies for retinal neurodegenerative diseases. Stem Cells 2011 ;29(8):1170–5.
[193] Wang S, Lu B, Girman S, et al. Non-invasive stem cell therapy in a rat model for retinal degeneration and vascular pathology. PLoSOne 2010 ;5(2), e9200.
[194] Ge J, Guo L, Wang S, et al. The size of mesenchymal stem cells is a significant cause of vascular obstructions and stroke. Stem Cell Rev Rep 2014 ;10(2):295–303.
[195] Nakano T, Ando S, Takata N, et al. Self-formation of optic cups and storable stratified neural retina from human ESCs. Cell Stem Cell 2012 ;10(6):771–85.
[196] Eiraku M, Takata N, Ishibashi H, et al. Self-organizing optic-cup morphogenesis in three-dimensional culture. Nature 2011 ;472(7341):51–6.
[197] Mandai M, Fujii M, Hashiguchi T, et al. iPSC-derived retina transplants improve vision in rd1 end-stage retinal-degeneration mice. Stem Cell Reports 2017 ;8(1):69–83.
[198] Singh MS, Balmer J, Barnard AR, et al. Transplanted photoreceptor precursors transfer proteins to host photoreceptors by a mechanism of cytoplasmic fusion. Nat Commun 2016 ;7:13537.
[199] Pearson RA, Gonzalez-Cordero A, West EL, et al. Donor and host photoreceptors engage in material transfer following transplantation of post-mitotic photoreceptor precursors. Nat Commun 2016 ;7:13029.
[200] Santos-Ferreira T, Llonch S, Borsch O, et al. Retinal transplantation of photoreceptors results in donor-host cytoplasmic exchange. Nat Commun 2016 ;7:13028.
[201] Johnson TV, Bull ND, Hunt DP, et al. Neuroprotective effects of intravitreal mesenchymal stem cell transplantation in experimental glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 2010 ;51(4):2051–9.
[202] Gill KP, Hewitt AW, Davidson KC, et al. Methods of retinal ganglion cell differentiation from pluripotent stem cells. Transl Vis Sci Technol 2014 ;3(4):7.
[203] Teotia P, Van Hook MJ, Fischer D, Ahmad I. Human retinal ganglion cell axon regeneration by recapitulating developmental mechanisms : effects of recruitment of the mTOR pathway. Development 2019 ;146(13):dev178012.

Chapitre 36

Produits dérivés du corps humain

36.1. Cornée humaine (et milieux de conservation)

S. Poinard, T. Garcin, P. Gain, G. Thuret

Introduction

La cornée est le tissu le plus prélevé au monde chez les donneurs décédés (96 % des tissus prélevés) [1]. Jusqu'au milieu des années 1980, la transplantation cornéenne était dite « fraîche ». Le prélèvement était réalisé le jour même de la greffe. Cela ne permettait pas de garantir une souplesse dans l'organisation de l'intervention chirurgicale, ni d'assurer les contrôles de qualité ou de sécurité microbiologique du greffon, devenus obligatoires avec l'émergence du VIH et de l'« affaire du sang contaminé » en France.

Depuis, des textes ont défini et encadré le don, le prélèvement et la distribution des greffons en France. Il s'agit des lois de bioéthique de 1994, avec les décrets de 1997, et de 1998, puis revues en 2004, 2014 et 2015. Elles réaffirment le respect du corps humain, la gratuité du don, l'anonymat donneur-receveur avec cependant la traçabilité, le consentement préalable et présumé du donneur et la sécurité sanitaire.

La chaîne de la greffe est ainsi structurée par plusieurs acteurs : équipes hospitalières des coordonnateurs des prélèvements, médecins préleveurs (internes en ophtalmologie ou praticiens hospitaliers ophtalmologistes ou non, et désormais infirmières ayant reçu une formation spécifique), techniciens de banque, directeurs scientifiques, qualiticiens et médecins des banques de cornées, chirurgiens ophtalmologistes.

Les banques de cornées, accréditées par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), assurent en France la conservation, la qualification, la préparation et la distribution des greffons. Une bonne coordination entre ces banques garantit également une meilleure offre de soins et permet de faire face aux demandes parfois en urgence : 6 à 10 % des cornées distribuées proviennent d'échanges inter-banques [1].

Pour satisfaire ces exigences sanitaires et logistiques, une conservation des cornées est nécessaire durant la période incompressible entre prélèvement et greffe.

Organisation du prélèvement

Le premier maillon capital de la chaîne de prélèvements est l'équipe de coordination hospitalière. Elle fournit une fiche opérationnelle de prélèvement de tissus à visée thérapeutique sur donneur décédé, vérifiant l'absence de contre-indication médicale au don de cornées, l'absence de refus du don exprimé du vivant de la personne, la présence de certificat de décès et du procès-verbal du constat de la mort, la présence ou non de carte de donneur, la possibilité d'utilisation scientifique du tissu ; elle réalise l'examen du dossier médical et note le nom du médecin auprès duquel les renseignements médicaux ont été obtenus. Le prélèvement doit se faire en théorie dans les 24 heures suivant le décès du patient à condition que le corps ait été réfrigéré dans les 4 heures suivant l'arrêt circulatoire.

Le respect des contre-indications médicales au prélèvement de cornées constitue la première étape garantissant la sécurité de la greffe. Il permet en particulier de réduire au maximum le risque (théorique) de transmission de pathologies du donneur au receveur : pathologies infectieuses, néoplasiques et dégénératives présumées transmissibles via la greffe de cornée. Même si cette étape est réalisée par l'équipe de coordination hospitalière, le médecin préleveur reste responsable de la sélection clinique du donneur et de l'évaluation macroscopique du greffon prélevé. La validation finale relève de la responsabilité du médecin de la banque de tissus. Les sociétés savantes européennes

© 2023, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

(European Association of Tissue Banks [EATB], European Eye Bank Association [EEBA]) et américaine (Eye Bank Association of America [EBAA]) reconduisent ou actualisent chaque année les critères de sélection consensuels. La liste extrêmement longue de ces contre-indications est pratiquement calquée sur celle des organes vascularisés et n'est pas adaptée aux spécificités de la cornée. Elle repose sur un principe de précaution extrême et contribue à accentuer la pénurie déjà chronique de greffons. Rappelons que les seules pathologies générales dont la transmission par greffe de cornée a été démontrée (dans des cas qui se comptent sur les doigts d'une main) sont la rage, l'hépatite B et la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Les pathologies oculaires sont plus fréquentes : herpès simplex, cytomégalovirus et bien entendu bactéries et champignons pouvant causer de redoutables endophtalmies. Aucune autre transmission de pathologie infectieuse, neurologique, néoplasique n'a jamais été rapportée, alors même que des centaines de milliers de greffes de cornées ont été réalisées chaque année depuis des décennies. Réduire la liste de contre-indications est une décision complexe, mais celle-ci est nécessaire et doit reposer sur des données scientifiques et médicales rigoureuses.

Le don de la cornée ne comporte théoriquement pas de limite d'âge, puisque la qualité intrinsèque et la survie des greffons ne sont pas directement corrélées à l'âge des donneurs [2–4]. Il faut cependant noter que, du fait de la décroissance physiologique de la densité cellulaire endothéliale (DCE) avec l'âge, le pourcentage de cornées ayant une DCE suffisante pour être sélectionnées par les banques diminue. L'âge du donneur n'influence pas directement la survie du greffon dans le temps et pratiquement pas la DCE postopératoire. À qualité endothéliale égale, il n'y a donc aucune justification médicale ou scientifique à rejeter systématiquement les cornées des donneurs âgés [5, 6]. En revanche, des considérations économiques expliquent malheureusement que certains pays imposent une limite d'âge.

Après vérification du cadre réglementaire, de l'identité du donneur, le prélèvement des cornées est réalisé dans des conditions d'asepsie chirurgicale soit dans un bloc opératoire au cours d'un prélèvement multi-organes (15 % des prélèvements en France), soit au dépôt mortuaire dans une salle spécifique réservée aux prélèvements de cornées lorsqu'il s'agit d'un prélèvement à cœur arrêté. En France, il s'agit presque exclusivement d'un prélèvement par excision in situ, puisque le prélèvement par énucléation n'est autorisé que lors des prélèvements multi-organes. Un prélèvement sanguin, le plus souvent par voie sous-clavière (parfois jugulaire ou intracardiaque), doit être effectué au moment du prélèvement cornéen pour la réalisation des sérologies obligatoires. Cependant, le sang du donneur peut aussi être récupéré auprès des laboratoires d'analyses médicales qui stockent les «fonds de tubes» des prélèvements réalisés au cours des derniers jours de vie (5 jours en général) du patient hospitalisé.

La fiche opérationnelle de prélèvement établie par l'équipe de coordination et signée par le représentant administratif de l'hôpital et le médecin préleveur accompagne le greffon lors de son acheminement de l'hôpital vers la banque de cornées de rattachement. Elle a pour but de transmettre à la banque de tissus toutes les informations relatives au donneur et nécessaires pour la validation ultérieure du greffon. Le transport des cornées se fait par les navettes intersite des Établissements français du sang (EFS) ou par des sociétés prestataires agréées (banques non EFS), dans le milieu de transport dédié pour l'organoculture (OC) à température ambiante (entre 18 °C et 35 °C), ou dans une glacière pour la conservation en hypothermie. Les flacons et les tubes de sang comportent l'identification complète du patient, la fiche opérationnelle de prélèvement et la fiche de transport.

Les greffons cornéens sont attribués nominativement, sur prescription adressée à une banque de cornées agréée, pour un receveur obligatoirement inscrit sur la «liste d'attente cornée» dite GLAC, pour gestion de la liste d'attente cornée, de l'Agence de la biomédecine. Le nombre de patients en attente de greffe a considérablement augmenté sur ces dernières années : il était de 4070 en 2021, soit +41 % en 5 ans [1]. Il faut donc encourager la dynamique et les efforts au prélèvement, qui reste le point de départ de toute la chaîne thérapeutique. Notons qu'avec environ 600 000 décès annuels en France et près de 60 % de décès dans un établissement de santé, le prélèvement de 10 % des personnes représenterait 36 000 paires de cornées par an. En tenant compte d'une élimination de 50 % des cornées pour qualité insuffisante (voir ci-après), 18 000 greffons seraient utilisables par an, ce qui permettrait à la France d'être exportatrice de greffons.

Techniques de conservation actuelles dans le monde

La conservation des greffons cornéens est la tâche principale des banques. Leur rôle est de préserver la viabilité des cellules cornéennes (en particulier endothéliales), de caractériser la qualité intrinsèque des greffons, d'assurer la sécurité sanitaire en procédant à des contrôles microbiologiques.

Il existe dans le monde principalement deux grandes méthodes de conservation dont les caractéristiques sont résumées dans le tableau 36-1.

Collerette cornéosclérale en hypothermie en milieu liquide à +4 °C

La cornée est immergée dans un flacon en verre ou dans une chambre de visualisation en polycarbonate (chambre de Krolman, Boston, Massachusetts, ou de Baush & Lomb, Irvine, Californie). Il s'agit de la méthode de référence aux États-Unis (100 % des cornées) et la technique majoritaire dans le monde (83 % des cornées [7]). Le tout premier milieu développé dans les années 1970 aux États-Unis était le milieu McCarrey et Kaufman [8], permettant une conservation de 1 à 3 jours. Il est encore actuellement utilisé dans certains pays comme l'Inde, mais probablement de façon anecdotique. Depuis plusieurs décennies, le milieu de conservation principal est l'Optisol-GS® (gentamycine-streptomycine ; Baush & Lomb). D'autres laboratoires en proposent également depuis peu (Cornea-cold® d'Eurobio, les Ulis, France ; Eusol-C® d'Alchimia, Padoue, Italie ; Cornisol® d'Aurolab, Madurai, Inde). En Optisol-GS®, cette technique autorise une conservation théorique jusqu'à 14 jours au maximum, mais en pratique, aux États-Unis, tout est mis en œuvre pour que les cornées soient greffées dans les 5 jours, car au-delà la survie endothéliale diminue rapidement. Ces milieux ne contiennent pas de sérum de veau fœtal. L'Optisol-GS® contient en revanche du dextran et de la chondroïtine sulfate, deux macromolécules qui limitent fortement l'œdème stromal

Tableau 36-1 – Principales différences entre les deux techniques de conservation de greffons majoritaires dans le monde.

	Hypothermie	Organoculture
Température	2–6 °C	31–37 °C
Principe	Structures et fonctions figées	Activité métabolique maintenue
Durée	Jusqu'à 14 jours en théorie (5 à 10 en pratique)	Jusqu'à 5 semaines en théorie
Étape de déturgescence avant greffe	Non car dextran + chondroïtine tout au long de la conservation	Oui : dextran 48–72 heures avant greffe
Antibiotiques	Gentamycine + streptomycine mais inactifs à 4 °C	Pénicilline + streptomycine actifs
Microbiologie	Aucun contrôle	2 à 3 contrôles
Endothélium	Microscopie spéculaire Avant ou pendant	Microscopie à transmission 1 ou 2 fois
Transport	Réfrigéré	Température ambiante
Coût	Faible	Très élevé

et la formation des plis postérieurs dans le stroma. Point important, cette technique ne comporte pas de contrôle microbiologique en cours de conservation car le système est clos : le flacon n'est ouvert que par le chirurgien.

■ COLLERETTE CORNÉOSCLÉRALE EN ORGANOCULTURE (OC), ENTRE 31-37 °C SELON LES PAYS ET LES BANQUES

Cette technique a été inventée par Donald J. Doughman et Richard L. Lindstrom (Minnesota, États-Unis) dans les années 1970, puis améliorée par Steffen Sperling (Aarhus, Danemark) et Elisabeth Pels (Amsterdam, Pays-Bas). Elle a été introduite en France à Besançon par Bernard Delbosc (ophtalmologiste) et Patrick Hervé (hématologiste, directeur de l'établissement de transfusion sanguine). Cette technique de culture à 31 °C est habituellement utilisée en France. Elle autorise une conservation jusqu'à 35 jours. L'OC est la technique de référence en Europe (68 % des cornées prélevées en Europe, 17 % des cornées prélevées dans le monde). Le milieu de conservation est un dérivé des milieux de culture cellulaire : le *minimum essential medium* (MEM). Dans de nombreux pays, le milieu est réalisé et conditionné par les pharmacies hospitalières ou la banque de cornées elle-même. En France, les milieux ont eu pendant longtemps le statut de produit thérapeutique annexe (PTA, décret 2004-829), ni médicament, ni dispositif médical. La loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation du système de santé a mis fin à ce statut PTA dans une volonté d'uniformisation européenne. Les milieux doivent désormais obtenir un marquage CE. En France, deux milieux sont disponibles CorneaPrep®/CorneaMax®/CorneaJet® (Eurobio, 90 % des parts de marché) et Stem Alpha® (Stem Alpha, Saint-Genis-l'Argentière). Les milieux conventionnels (ceux fabriqués localement et ceux de la gamme Eurobio) contiennent 2 % de sérum de veau fœtal indispensable à la survie des cellules endothéliales au-delà de quelques jours. Cependant, la variabilité biologique de ce constituant et les évolutions de la réglementation amènent à développer des milieux sans sérum. Les milieux Stem Alpha® sont synthétiques et Eurobio propose également sa propre gamme (CornéaTrans®, CornéeSyn®) commercialisée à des fins de recherche jusqu'à présent.

L'OC est une méthode qui se déroule obligatoirement en deux phases : durant la première phase de conservation, le stroma cornéen devient très rapidement œdémateux. La cornée double pratiquement d'épaisseur. De nombreux plis, pouvant atteindre 200 micromètres de dénivelé, se forment sur toute la surface endothéliale. Ces plis sont responsables d'une mortalité endothéliale spécifique, par apoptose [9, 10]. L'œdème stromal réduit la transparence et rend très difficile la suture dans le lit receveur. La seconde phase est donc une étape de déturgescence cornéenne. La cornée est immergée dans un milieu de conservation additionné d'une macromolécule qui le rend hyperosmolaire pour extraire l'eau accumulée dans le stroma. Cette macromolécule est du dextran T500 (polymère de glucose à grosse chaîne) dans les milieux commercialisés et dans ceux fabriqués localement, ou du poloxamère dans les milieux Stem Apha®. La phase de déturgescence en dextran est responsable d'une surmortalité endothéliale [11, 12], moindre en poloxamère [13, 14]. La réduction d'épaisseur est rapide et la durée de cette phase de déturgescence devrait être limitée à 48 heures. En pratique, cette phase de déturgescence correspond à la période d'expédition de la cornée vers le bloc opératoire et peut durer de 2 à 5 jours. Durant cette période, il n'existe en routine malheureusement aucun moyen de vérifier comment évolue la survie des cellules.

La conservation en OC nécessite une infrastructure coûteuse comprenant une salle blanche et un poste de sécurité microbiologique, indispensable pour conserver la stérilité des cornées lors de leur manipulation. La réalisation des contrôles endothéliaux nécessite en effet de déconditionner la cornée pendant plusieurs minutes pour l'observer sous un microscope optique.

Malgré son coût plus élevé que la conservation à 4 °C, l'OC permet d'effectuer de meilleurs contrôles qualité qui imposent un certain délai entre prélèvement et greffe. Elle présente surtout l'avantage de réaliser des contrôles de stérilité des greffons fiables et rapides grâce à l'utilisation de flacons à hémoculture [15–17]. L'OC, qui préserve l'endothélium tout en autorisant une conservation jusqu'à 5 semaines, dans un milieu contenant des antibiotiques actifs (contrairement à la conservation à 4 °C où ils sont inactifs) s'est imposée comme la méthode de référence en Europe depuis les années 1980 [18, 19]. La longue durée de conservation permet de programmer la greffe et de minimiser ainsi la péremption de greffons faute de receveurs ou de chirurgiens disponibles immédiatement.

En pratique, l'hypothermie à 4 °C à court terme et l'OC à 31 °C à long terme offrent des résultats cliniques similaires [20, 21]. Retrouver la qualité cellulaire des greffons frais d'autrefois tout en disposant de greffons conservés plusieurs mois reste un défi à relever.

Contrôle de qualité et de sécurité des greffons

La mesure de la qualité endothéliale repose essentiellement sur l'estimation de la DCE (en cellules/mm^2) qui est un des paramètres les plus importants et un facteur prédictif de la durée de vie de la greffe. Les banques de cornée délivrent actuellement

des greffons ayant une DCE inférieure à 2000 cellules/mm^2 lors du contrôle endothélial avant cession du greffon, un polymorphisme modéré, un polymégéthisme modéré, une perte cellulaire inférieure à 20 % entre le début et la fin de la conservation, l'absence de gouttes en grand nombre ou confluentes (faisant suspecter une cornea guttata [22]).

En conservation à 4 °C, l'endothélium est caractérisé directement à travers sa chambre ou son flacon de conservation (système clos) par microscopie spéculaire (utilisant les mêmes principes que la microscopie spéculaire in vivo).

En OC à 31 °C, le greffon doit être préparé sous hotte à flux laminaire (système ouvert), pour pouvoir examiner les cellules endothéliales selon un protocole spécifique décrit par Sperling [23]. Cette méthode permet de dilater temporairement les espaces intercellulaires et de rendre les cellules visibles (elles ne le sont pas spontanément sous microscope à lumière transmise). Il existe des variations interbanques, mais le principe reste le même : coloration au bleu trypan des cellules endothéliales mortes (leur noyau apparaît bleu pâle), puis rinçage et dilatation des espaces intercellulaires par des bains de sérum physiologique (NaCl 0,9 %), du BSS® hypotonique ou du sucrose (saccharose 1,8 %) pendant 4 minutes. Le greffon est placé dans une boîte de Pétri stérile hermétique. Le greffon préparé est observé au microscope optique (objectif ×10 ou ×20) dans la salle blanche, en prenant trois photographies au minimum, de bonne qualité pour l'analyse ultérieure. Les images sont de qualité variable, mais il s'agit globalement d'images « difficiles » sans coloration (hormis bleu trypan), peu contrastées, avec du bruit de fond et concernant un endothélium plissé à cause de l'œdème stromal. La DCE est déterminée par une méthode de comptage des cellules (par extrapolation à partir d'un échantillon d'images endothéliales de quelques mm^2 pour obtenir la DCE de l'ensemble de la surface).

Le comptage informatisé remplace avantageusement les méthodes manuelles. Les logiciels d'analyse d'image donnent des résultats fiables et reproductibles sur ces cellules pouvant être difficilement visibles en microscopie optique [24, 25]. Les cellules sont dénombrées soit dans un cadre fixe, soit dans une forme de contours libres (*variable frame*). Cette dernière est plus précise. Le pointage de cellules peut être effectué manuellement par le technicien, mais différentes méthodes de reconnaissance automatique des cellules existent : soit reconnaissance des bords cellulaires, soit reconnaissance des centres et reconstruction informatique de bords cellulaires. La fiabilité du comptage dépend de la bonne calibration du microscope et du logiciel utilisé.

Par ailleurs, si le comptage DCE en banque reste un outil de sélection pour les cornées éligibles à la greffe, plusieurs limites ne lui permettent pas de refléter très exactement le capital endothélial transmis au receveur, notamment : quel que soit le mode de conservation, il y a toujours un laps de temps entre le comptage et la greffe, sorte de boîte noire durant laquelle la viabilité diminue sans être quantifiée ; les cellules ne sont comptées, par définition, que dans les zones où elles sont visibles, et leur distribution peut être inhomogène [26] ; toutes les cellules présentes lors du comptage ne sont pas nécessairement viables ; à 4 °C, il n'y a pas de coloration vitale possible et la perte cellulaire n'est pas linéaire, elle accélère en fin de conservation ; en OC, la coloration au bleu trypan 0,4 % peut être difficile à interpréter, les cellules meurent au rythme de 1 % par jour [11], et après le dernier contrôle endothélial, le greffon est immergé dans un milieu de déturgescence responsable d'une mortalité supplémentaire estimée à 7 % par jour [12, 13, 27].

L'épaisseur cornéenne évaluée par tomographie à cohérence optique en *spectral domain* et la transparence, dont l'appréciation reste encore dans la plupart des centres subjective, viennent compléter le contrôle qualité des greffons.

Plusieurs étapes ont pour but de réduire au maximum les risques de transmission de pathologies infectieuses du donneur au receveur.

La première étape visant à garantir la sécurité microbiologique de la greffe est le respect des contre-indications médicales au don, assuré par la coordination hospitalière des prélèvements. La deuxième étape est le statut sérologique du donneur : l'objectif est d'éliminer des donneurs positifs pour les virus VIH-1 et 2, hépatites B et C, HTLV-1 et 2. La sérologie de la syphilis peut être positive s'il s'agit d'une infection ancienne guérie. L'ensemble de ces données est fourni au chirurgien dans le dossier qui accompagne le greffon. Comme nous l'avons expliqué plus haut, le risque de transmission de pathologie générale du donneur au receveur est négligeable et la liste des contre-indications au don devrait être révisée.

La troisième étape, de loin la plus importante, concerne la « stérilité » bactérienne et fongique du greffon. L'écologie microbiologique post mortem particulière fait que, malgré l'asepsie chirurgicale en salle de prélèvement, la charge microbienne des cornées reste variable d'un donneur à l'autre. Les cornées sont immergées dans un milieu nutritif contenant des antibiotiques et antifongiques ; pénicilline, streptomycine et amphotéricine B sont classiquement utilisées, mais d'autres combinaisons sont possibles. Ces médicaments sont utilisés à doses non toxiques pour les cellules cornéennes, mais suffisantes pour réduire la charge microbienne. Le milieu nutritif contient du rouge phénol, indicateur coloré de pH pour détecter une infection précoce ; les micro-organismes produisent du CO_2 dont la réaction avec les composés du milieu produit des protons qui acidifient le milieu et le font virer au jaune.

La conservation quelques jours à l'étuve à 31 °C, avant le premier des contrôles qualité, assure une certaine quarantaine microbiologique suffisante pour que les inocula les plus importants se révèlent [28]. La réalisation de tests microbiologiques performants (flacons à hémoculture de type Bactec® – Becton-Dickinson Franklin Lakes, New Jersey, États-Unis –, ou Bactalert® – Biomérieux, Craponne, France) permet de détecter très rapidement les contaminations bactériennes et fongiques en réduisant la durée de quarantaine de manière fiable ; ces tests assurent que le liquide de conservation peut être considéré comme stérile, ou du moins ayant une charge microbiologique compatible avec le geste chirurgical [16, 17, 29]. Ces flacons à hémoculture ont été validés par plusieurs travaux et adoptés en routine en France, et par d'autres banques en Europe [30, 31]. Il est classique de réaliser un premier test à l'arrivée du greffon dans la banque afin d'exclure prématurément les greffons contaminés, et un second test en fin de conservation, proche de la date de greffe. Un ultime test est recommandé le jour de la greffe en prélevant sur la table d'opération un échantillon du liquide de transport du greffon. L'envoi en bactériologie de la collerette après trépanation est devenu inutile, car aucune corrélation entre son taux de contamination et les suites post-greffe n'a jamais pu être démontrée [15]. L'ensemble des manipulations des greffons pour le changement des milieux de conservation, les prélèvements microbiologiques pour flacons à hémoculture, les contrôles qualité s'effectuent dans une zone dédiée spécifique, en salle blanche certifiée, sous hotte à flux laminaire, par un personnel accrédité et expérimenté.

Notons qu'à 4 °C en Optisol-GS® aucun contrôle microbiologique n'est effectué au cours des quelques jours de conservation lorsqu'il s'agit d'un greffon pour kératoplastie transfixiante. Dans ce cas, le flacon ou la chambre de visualisation ne sont jamais ouverts à la banque. Le contrôle cellulaire est effectué à travers les parois transparentes. La température de 4 °C n'est pas favorable au développement de la plupart des micro-organismes. Le flacon n'est ouvert que par le chirurgien qui prend la responsabilité de réaliser ou non un contrôle microbiologique sur le liquide.

En plus d'assurer la conservation des greffons et d'assurer la sécurité de la greffe, de plus en plus de banques de cornées effectuent également la préparation de greffons pour les greffes endothéliales de type DSAEK, ou *Descemet stripping automated endothelial keratoplasty* (découpe au microkératome), ou bien de type DMEK, ou *Descemet membrane endothelial keratoplasty* (dissection manuelle). Plusieurs équipes ont démontré que les techniciens formés à ces gestes fournissaient des greffons de qualité comparable aux chirurgiens. Les avantages en termes de gain de temps et de sécurité sont évidents. En France, les banques doivent faire autoriser leur procédé de préparation par l'ANSM.

Avenir proche de l'*eye banking* : la conservation active

Les méthodes de conservation actuelle, hypothermie à 4 °C ou OC à 31 °C, sont dites passives et ne permettent pas de préserver la qualité des greffes fraîches d'autrefois afin de satisfaire les exigences de sécurité sanitaire et de distribution égalitaire sur les territoires.

Depuis les années 1970, plusieurs équipes de recherches ont tenté de développer un dispositif alternatif aux techniques de conservations usuelles permettant la conservation et l'étude des greffons cornéens au plus proche des conditions physiologiques. Ces méthodes sont dites actives ; elles visent à rétablir un renouvellement du milieu nutritif et/ou une pression transcornéenne positive. Bien que plusieurs dispositifs aient pu être publiés, aucun système ne s'est imposé et n'a débouché sur une commercialisation [32–36].

En 2018, le laboratoire BiiGC (Biologie, ingénierie, imagerie de la greffe de cornée, Université Jean-Monnet de Saint-Étienne) a publié un dispositif breveté de conservation active rétablissant à la fois les conditions de circulation et pression physiologiques [37], dénommé «*active storage machine*» ou ASM. Les résultats montrent à 1 mois de conservation une densité endothéliale viable de +23 % en comparaison avec l'OC à 31 °C. Cette technique autorise même une conservation prolongée jusqu'à 3 mois [38]. L'ASM est désormais engagée dans le parcours réglementaire des dispositifs médicaux et le processus d'industrialisation à travers à la filiale SINCLER des laboratoires Théa (Clermont-Ferrand, France) (fig. 36-1).

Actualité des banques de cornées en France

Trente banques de tissus maillent tout le territoire français. Elles sont rattachées à des centres hospitaliers ou à l'EFS ; elles peuvent également être des structures associatives ou des structures privées. Parmi elles, 16 sont autorisées par l'ANSM et déclarent une activité cornée.

La pandémie de Covid-19 a aggravé une situation déjà précaire : sur les 9214 cornées réceptionnées par les banques (–27,4 % par rapport à 2019), le taux d'élimination a avoisiné les 52 % dont le principal motif était une qualité cellulaire insuffisante pour la greffe.

Ces chiffres sont à mettre en balance avec l'augmentation des besoins en greffons qui se sont accélérés ces dernières années, car si entre 2015 et 2019 le nombre annuel de prélèvements a augmenté de 11 %, celui des greffes a atteint 25 %. Cela est dû à l'essor de techniques lamellaires postérieures (DSAEK, DMEK). Les pathologies endothéliales représentent désormais plus de la moitié des indications de greffes, avec en premier lieu la dystrophie endothéliale cornéenne de Fuchs, suivie des décompensations bulleuses du pseudophake et des re-greffes. Les indications deviennent plus précoces et nécessitent des greffons à densité endothéliale élevée en abondance [1].

Conclusion et perspectives

Les banques de cornées françaises réalisent au quotidien un travail exemplaire de collecte, de conservation, d'évaluation et de cession des greffons cornéens, avec un réseau et un partenariat interbanques développés pour couvrir les besoins croissants de l'ensemble du territoire.

Les contrôles qualité cellulaire et tissulaire se sont perfectionnés ces dernières années pour s'adapter notamment au développement des différentes techniques chirurgicales de greffe. Ces évolutions doivent se poursuivre pour s'adapter au mieux aux besoins des chirurgiens et des patients, permettre une utilisation optimale des greffons prélevés, et délivrer des greffons mieux caractérisés et de meilleure qualité pour garantir une meilleure survie chez le receveur. L'un des enjeux actuels est de détecter les donneurs opérés – parfois plusieurs décennies plus tôt – de chirurgie réfractive cornéenne.

En parallèle, les méthodes de conservation actuelles, qui datent des années 1970, doivent être repensées avec un processus plus physiologique qui permettrait d'augmenter la qualité cellulaire des greffons ainsi que le nombre de cornées délivrées.

L'ensemble des activités d'*eye banking* mobilisent de nombreux acteurs dont la coopération est primordiale pour assurer une offre d'un niveau de qualité et de sécurité sans faille, tout en répondant à une demande croissante et de plus en plus technologique.

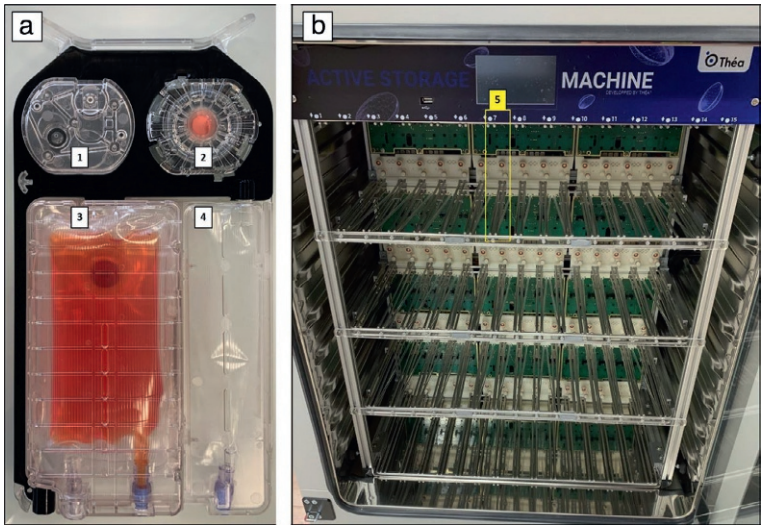


Fig. 36-1 ***Dispositif de conservation active de cornées*** *active storage machine* ***(ASM) développé par Sincler/Théa.***
a. Cassette à usage unique de conditionnement du greffon. 1. Système de contrôle fluidique pneumatique des paramètres débit/pression ; 2. chambre de conservation de la collerette cornéosclérale ; 3. réservoir de milieu de culture (contenant du phénol rouge comme indicateur de pH) ; 4. compartiment à déchets du milieu usagé. **b.** Étuve de stockage des cassettes avec contrôle de température et de CO_2 ; 5. *Slot* de branchement pour une cassette, capacité totale de l'étude jusqu'à 60 cornées dans cette version initiale.
Source : © Sincler. Tous droits réservés.

36.2. Greffes de membranes amniotiques : préparation, conservation et indications en ophtalmologie

J. Gueudry, D. Toubeau, S. Lefevre, F. Chaventré, M. Muraine

Introduction

Andrew F. de Rötth, en 1940, fut le premier à utiliser la membrane amniotique humaine en ophtalmologie, dans l'indication de la prise en charge des symblépharons et des déficits conjonctivaux [39], mais c'est depuis 1995 que Tseng a réévalué chez l'animal cette technique dans le traitement des pathologies oculaires de surface [40]. En 1997, Lee et Tseng [41] ont proposé pour la première fois une étude clinique rapportant son utilisation dans le traitement des ulcères trophiques cornéens. La même année, Shimazaki et al. [42] associaient avec succès une greffe de membrane amniotique et une greffe de limbe dans 7 cas de brûlures cornéennes. Depuis, ses propriétés biologiques et mécaniques, associées à sa biocompatibilité ont fait que son utilisation clinique s'est largement développée. La première série de patients traités en France a été décrite en 2001 [43, 44]. À l'heure actuelle, les méthodes de conservation et de mise à disposition évoluent dans le but d'améliorer son accessibilité.

Propriétés de la membrane amniotique

La membrane amniotique tapisse le placenta, le cordon ombilical et la cavité amniotique dans leur partie interne en avant du chorion. Une zone spongieuse et acellulaire s'intercale entre les deux. La membrane amniotique est composée d'un stroma avasculaire, d'une membrane basale composée de collagène IV et V, de laminine recouverte d'un épithélium monocouche (fig. 36-2). La structure de sa membrane basale ainsi que les propriétés biologiques de son stroma et de son épithélium contenant de nombreux facteurs de croissance lui confèrent des propriétés pro-cicatrisantes uniques : aide à la migration des cellules épithéliales, adhésion des cellules épithéliales basales et différenciation épithéliale agissant comme une échelle ou un échafaudage biologiquement actif. Elle possède également des propriétés anti-inflammatoires, antimicrobiennes et anti-an-

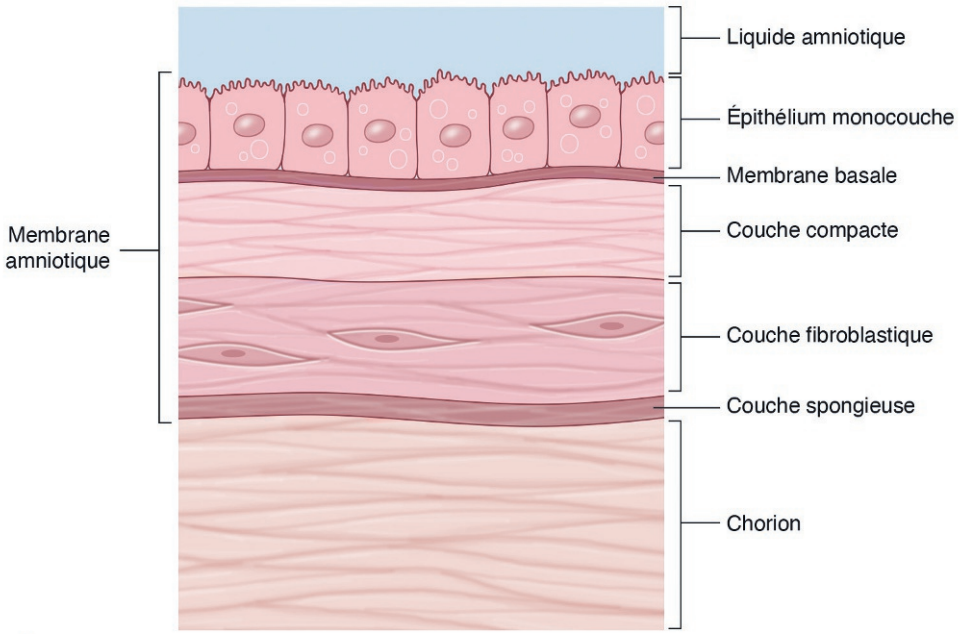




Fig. 36-2 ***La membrane amniotique.***
a. Schéma de la membrane amniotique humaine composée d'un épithélium, d'une membrane basale et d'un stroma avasculaire, reposant sur le chorion. **b.** Aspect histologique d'une membrane amniotique fraîche après retrait de la couche spongieuse (coloration HES, ×20).
Source : fig. a, Cyrille Martinet.

giogéniques, ainsi que des propriétés antifibrotiques en lien avec sa capacité de modulation de la réponse inflammatoire (tableau 36-2) [45–47]. Enfin, la membrane amniotique a l'avantage de ne presque pas exprimer d'antigènes d'histocompatibilité et n'entraîne pas, de ce fait, de réaction de rejet.

Préparation des membranes amniotiques en ophtalmologie

■ PRÉLÈVEMENT

La membrane amniotique est prélevée au cours de césariennes programmées dans les cas des grossesses non pathologiques après une sélection clinique des patientes par l'obstétricien lors des consultations de suivi. En cas d'accord, les sérologies VIH-1 et 2, hépatites B et C, HTLV-1 et syphilis ainsi que l'antigénémie p24 et les PCR pour VIH, hépatites B et C, Covid-19 seront réalisées le jour de l'accouchement chez la mère. Le diagnostic génomique viral par PCR libère désormais de l'obligation de quarantaine des prélèvements depuis 2010.

Le prélèvement du placenta est réalisé au bloc opératoire dans des conditions de stérilité chirurgicale. Le placenta est ensuite placé dans un récipient stérile en triple emballage et transporté à la banque de tissus. La procédure se poursuit en salle blanche sous hotte à flux laminaire. Le placenta est abondamment rincé avec une solution saline stérile contenant de la pénicilline, de l'amikacine, de la gentamicine et de l'amphotéricine B. L'amnios est ensuite détaché du chorion, puis en fonction des différents moyens de conservation utilisés, les procédures varient.

■ TECHNIQUES DE CONSERVATION

MEMBRANE AMNIOTIQUE CRYOCONSERVÉE

La cryoconservation est actuellement la technique la plus fréquemment utilisée. Après avoir retiré le chorion et la couche spongieuse, des carrés de 3 cm de côté de membrane de nitrocellulose sont disposés sur la face choriale. L'amnios est enfin découpé autour de son support, à l'aide d'un bistouri, afin

Tableau 36-2 – Propriétés biologiques de la membrane amniotique.

Propriétés de la membrane amniotique	Constituants de la membrane amniotiques supposés mis en jeu
Procicatrisantes/antifibrosantes	Facteurs de croissance (EGF, KGF, HGF) Inhibition de la synthèse du TGF-β Inhibiteurs des métalloprotéinases MMP-1 et MMP-2 Collagène IV, V et laminine de la membrane basale
Anti-inflammatoires	Synthèse de l'antagoniste du récepteur à IL-1 Sécrétion d'IL-10 (cytokine anti-inflammatoire) Diminution de la sécrétion de facteurs anti-inflammatoires : IL-1, IL-2, IL-8, IL-10, IFN-γ, bFGF, TNF-β, PDGF Séquestration des cellules inflammatoires à la face stromale de la membrane amniotique
Antimicrobiennes	Facteurs antibactériens dans les liquides amniotiques (bactricidine, bêta-lysine, lysozyme, transferrine, monoxyde d'azote, lactoferrine) Production de molécules antimicrobiennes : cystatine E (propriétés antivirales), β-défensines, élafine Barrière physique contre la progression de l'infection
Effet anti-angiogénique	Sécrétion d'IL-1, d'antirécepteur de l'IL-2, d'IL-10, d'endostatine, de TIMP-1, –2, –3, et –4, de thrombospondine-1
Faible antigénicité et non-immunogénicité	Absence d'HLA A, B, C et DR, ou de β_2-microglobuline Structure avasculaire
Autres	Effet réservoir des médicaments Effet tectonique d'échafaudage biologique

EGF : *epidermal growth factor*; HGF : *hepatocyte growth factor*; HLA : antigènes des leucocytes humains; IFN : interféron; IL : interleukine; KGF : *keratinocyte growth factor*; MIP : *macrophage migration inhibitory factor*; MMP : métalloprotéinase; PDGF : *platelet-derived growth factor*; TGF-β : *transforming growth factor* β; TIMP : *tissue inhibitor of metalloproteinase*.

de réaliser plus d'une quarantaine de prélèvements par placenta. Ces carrés de nitrocellulose portant l'amnios épithélium vers le haut sont enroulés, puis placés dans un flacon contenant un mélange à volume égal de glycérol comme cryoprotecteur et de milieu de culture contenant des antibiotiques et des antifongiques. Ils sont alors conservés à –80 °C pendant une durée maximale de 2 ans. La membrane amniotique cryoconservée ainsi conditionnée est envoyée par la banque de tissus dans de la carboglace entre 24 et 48 heures avant l'intervention (fig. 36-3).

MEMBRANE AMNIOTIQUE LYOPHILISÉE

La lyophilisation a été plus récemment développée. Elle permet de faciliter le stockage et le transport qui s'effectue à température ambiante, permettant une meilleure disponibilité au bloc opératoire. La lyophilisation, ou *freeze-drying*, est une méthode de préservation par sublimation de l'eau contenue dans la membrane amniotique, c'est-à-dire une déshydratation en faisant passer directement l'eau de l'état solide, congelée, à l'état gazeux sans passer par l'état liquide, sous vide, dans un lyophilisateur dédié. La stérilisation est ensuite obtenue par rayonnement gamma. En France, une membrane amniotique lyophilisée, dévitalisée, viro-inactivée et stérilisée (Visio-AMTRIX®, laboratoire Horus Pharma, Saint-Laurent-du-Var, France) est disponible en plusieurs tailles avec ou sans maintien de la couche spongieuse. Le maintien de la couche spongieuse pourrait, outre apporter une épaisseur supplémentaire, fournir davantage de facteurs de croissance [48]. Dans ce cas de figure, le prélèvement du placenta après un accouchement par voie basse est autorisé. La membrane est conditionnée en sachet et la face épithéliale est positionnée en dessous. Elle se conserve 4 ans dans son emballage non ouvert à température ambiante (+15 °C à + 25 °C).

MEMBRANE AMNIOTIQUE DÉSHYDRATÉE

Certaines membranes amniotiques sont déshydratées sous conditions particulières sans être lyophilisées, c'est-à-dire sans passer par la phase de congélation. La stérilisation est également obtenue par rayonnement gamma.

COMPARAISON DES DIFFÉRENTS MODES DE CONSERVATION

Tous les modes de conservation de la membrane amniotique limitent probablement ses propriétés biologiques (fig. 36-4). Le maintien des propriétés de la membrane amniotique en fonction du mode de conservation a intéressé de nombreuses équipes avec des résultats contradictoires sans études cliniques confrontant l'efficacité [49]. Certaines techniques limitant la phase de congélation ou ajoutant des substances protectrices lors de la lyophilisation semblent améliorer la conservation des propriétés biologiques [50]. La stérilisation par irradiation gamma pourrait aussi avoir des effets délétères [51]. Ce mode de conservation pourrait cependant permettre un degré supérieur de transparence de la membrane amniotique [52]. Les propriétés biophysiques de résistance et d'élasticité de la membrane amniotique sont également primordiales dans leur utilisation clinique, notamment dans la prise en charge des ulcères cornéens perforés ou préperforatifs ; les membranes non irradiées ou cryoconservées présentent l'avantage chirurgical de nécessiter des forces plus importantes pour se rompre [53].

RÉGLEMENTATION ET EFFETS SECONDAIRES

Il existe un risque théorique de transmission de maladies infectieuses lors de l'utilisation de la membrane amniotique. La réglementation en France impose une prescription médicale nominative pour un usage unique, auprès de la banque de tissu à laquelle le praticien est affilié. Une prescription correspond à un greffon de membrane amniotique délivré pour un patient donné quel que soit le mode de conservation utilisé. De manière dérogatoire, le stockage des greffons lyophilisés est possible au bloc opératoire, mais le médecin greffeur s'engage à fournir a posteriori, dans les meilleurs délais, la prescription médicale correspondante afin d'assurer la traçabilité du greffon. En France, la membrane amniotique est considérée comme un tissu humain à visée thérapeutique et non comme un dispositif médical. L'information du patient de l'utilisation d'un tissu d'origine humaine est obligatoire. La fiche d'information de la

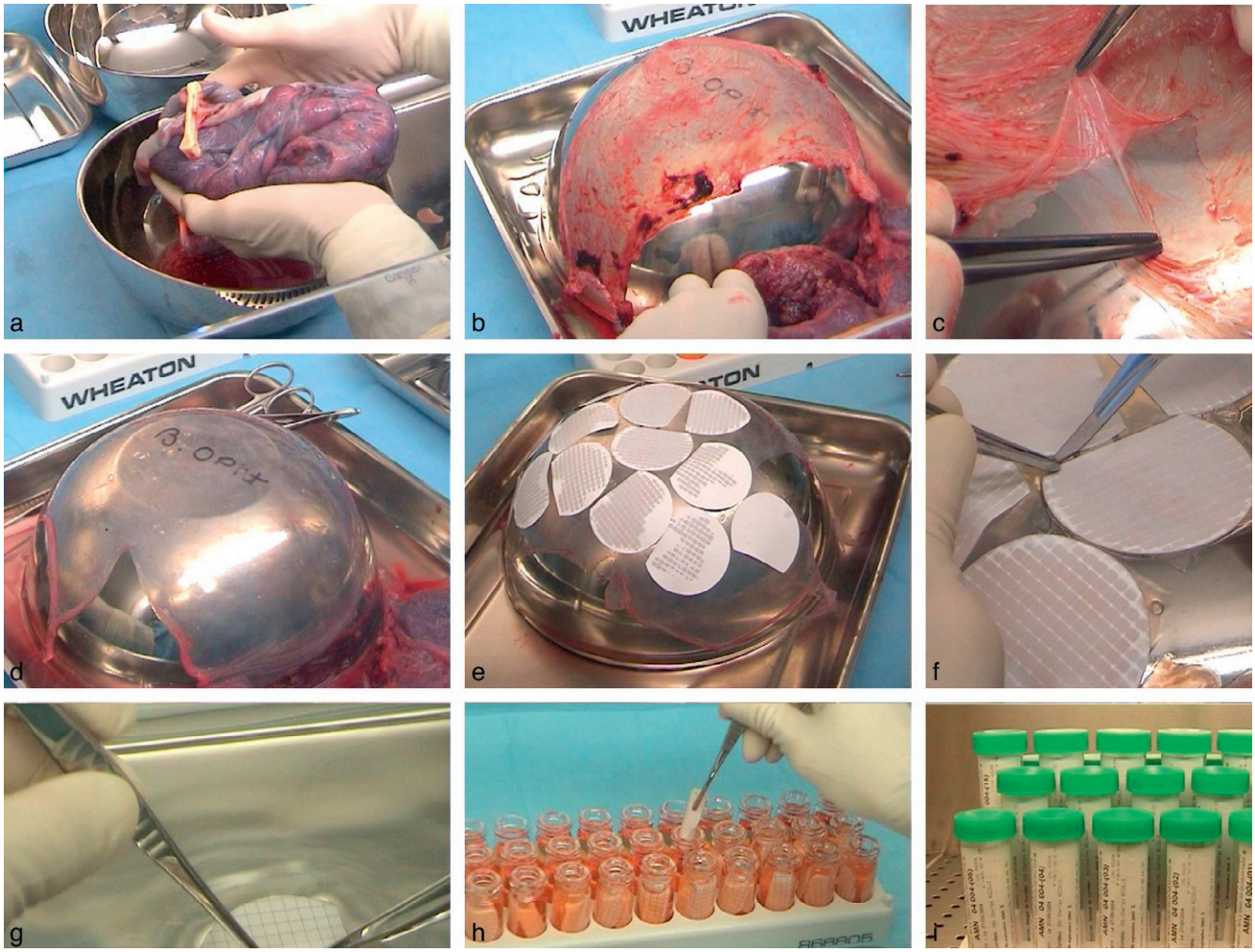


Fig. 36-3 ***Préparation des membranes amniotiques.***
a. Aspect du placenta après avoir été prélevé en salle opératoire le jour de la césarienne. **b.** Isolement sur un support du chorion et de l'amnios. **c.** Clivage du chorion et de l'amnios. **d.** Épithélium de la membrane amniotique au contact du support après retrait du chorion. **e.** Disposition de supports en nitrocellulose contre le stroma. **f.** Découpe de la membrane amniotique autour de chaque morceau de nitrocellulose. **g.** Enroulement du fragment de membrane amniotique sur la membrane de nitrocellulose. **h.** Introduction dans le flacon rempli de milieu de culture et d'un cryoprotecteur (conditionnement primaire). **i.** Étiquetage des conditionnements secondaires et stockage à –80 °C.

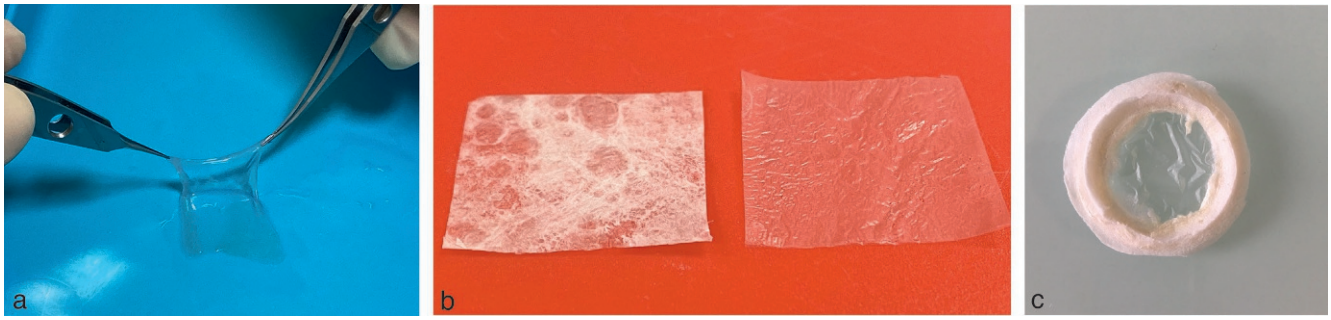


Fig. 36-4 ***Modalités de conservation de la membrane amniotique humaine.***
a. Membrane amniotique cryoconservée après décongélation. **b.** Membrane amniotique lyophilisée, avec maintien de la couche spongieuse (à gauche) et sans maintien de la couche spongieuse (à droite). **c.** Prototype d'anneau de membrane amniotique lyophilisée « autostable » pour application sans suture.
Source : fig. b et c, avec l'aimable autorisation de la Banque de tissus TBF, développement et production.

Société française d'ophtalmologie n° 07c est disponible, portant sur les indications de la surface oculaire. Pour les membranes amniotiques cryoconservées, il existe des traces d'antibiotiques et de glycérol liées au liquide de conservation ; un risque théorique d'allergie reste possible.

Le décret n° 2016-1622 du 29 novembre 2016 portant sur l'organisation de la biovigilance impose à tout professionnel de santé de déclarer les incidents graves ou les effets indésirables inattendus relatifs aux éléments et produits du corps humain, utilisés à des fins thérapeutiques.

Techniques d'utilisation

EN «GREFFE» (OU ÉPITHÉLIUM VERS LE HAUT OU *INLAY*)

La membrane amniotique sert de support biologiquement actif à la repousse épithéliale agissant comme une nouvelle membrane basale, et peut également remplacer en partie la matrice du stroma perdue. L'intégration de la membrane amniotique est visée le plus souvent au niveau de la surface oculaire ; elle est ainsi utilisée dans les ulcères épithéliaux et stromaux cornéens. Après avivement des bords épithéliaux de l'ulcère, la membrane amniotique est découpée de façon à recouvrir la zone de stroma mise à nu ; elle est ensuite habituellement suturée par des points séparés de Nylon 10/0 (fig. 36-5a). En cas de perte importante de substance stromale, la technique réalisée est celle dite en multicouches. En cas de perforation, celle-ci ne doit pas dépasser 2 mm de diamètre [54] ; il s'agit alors de l'application d'une membrane amniotique de taille légèrement supérieure à celle de l'ulcère en la suturant à ses berges avec du monofilament 10/0, et un autre fragment de membrane est alors glissé en dessous (fig. 36-5b). Dans certaines situations, notamment infectieuses, la membrane amniotique peut être maintenue par de la colle biologique. Une lentille thérapeutique est placée en fin d'intervention en cas de positionnement au niveau de la cornée. Lors de l'intégration sous l'épithélium cornéen, la membrane amniotique laisse une opacité nuageuse pouvant altérer la fonction visuelle.

EN PATCH (OU ÉPITHÉLIUM VERS LE BAS OU *OVERLAY*)

Dans cette technique, la membrane amniotique n'est pas intégrée. Elle est suturée avec l'épithélium vers le bas de façon à délivrer au maximum les facteurs biologiques (fig. 36-5c) ; elle recouvre la zone pathologique en jouant un rôle de pansement biologique et antalgique. La réépithélialisation se faisant sous la membrane amniotique, cette dernière est éliminée en 2 à 3 semaines. Parfois, une membrane recouvre une première suturée en greffe ; celle-ci est alors plus large, avec l'épithélium vers le bas protégeant la première et permettant une croissance épithéliale entre les deux membranes (technique « sandwich »).

UTILISATION SANS SUTURE

Dans certaines situations, le recours à une intervention chirurgicale peut être inadapté du fait de la situation clinique ou difficile d'un point de vue logistique. Certaines techniques sans suture se développent pour une mise en place au lit du malade ou à la consultation. Le dispositif cryoconservé sans suture appelé Prokera® (Bio-Tissue, Inc., Miami, États-Unis), non disponible pour le moment en France, comprend un anneau de symblépharon recouvert d'une membrane amniotique [55]. Des dispositifs sans suture lyophilisés sur anneau biologique sont également en cours de développement. Récemment, plusieurs équipes ont rapporté l'efficacité d'une membrane amniotique déshydratée ou lyophilisée posée, à la consultation, sans suture en patch sur des ulcères cornéen chronique et maintenue uniquement par une lentille thérapeutique [56].

Principales indications de la greffe de membrane amniotique

PATHOLOGIES CORNÉENNES

Les principales indications de la membrane amniotique sont les pathologies cornéennes et de la surface oculaire (encadré 36-1). L'ulcère cornéen trophique réfractaire est sans doute l'indication la plus commune. Dans cette indication, la membrane amniotique est utilisée le plus souvent en greffe, mais l'utilisation en patch est également possible pour limiter l'opacité secondaire liée à l'intégration de la membrane. Il ne semble pas exister de différence dans les taux d'épithélialisation en cas d'utilisation de membrane lyophilisée et cryoconservée en cas d'utilisation en patch dans cette indication (89 % versus 91 %) [57].

Même si la greffe de membrane amniotique ne peut pas à elle seule reconstituer un épithélium conjonctivocornéen, elle peut être intéressante dans les cas de destruction localisée du limbe ou d'hypofonction limbique comme la kératopathie aniridique [58]. La membrane amniotique semble avoir un effet bénéfique sur les cellules souches encore viables à la surface cornéenne. La reconstruction du limbe, auto- ou allogénique, peut être associée à une greffe amniotique. Ses différentes propriétés biologiques font de la membrane amniotique un matériau de choix pour les expansions in vitro de cellules épithéliales ou comme support in vivo à des greffes limbiques.

CHIRURGIE ET RECONSTRUCTION CONJONCTIVALE

La greffe amniotique peut, lors des reconstructions conjonctivales, remplacer un tissu conjonctival en quantité insuffisante. Elle peut dans certains cas être considérée comme une alternative à la greffe de muqueuse buccale en cas de symblépharon localisé et lorsque l'inflammation de la surface oculaire est encore modérée. Dans la prise en charge du ptérygion, la greffe de membrane amniotique dans une méta-analyse regroupant 20 essais randomisés est significativement moins efficace dans la prévention des récidives à 6 mois que l'autogreffe conjonctivale [59]. De ce fait, la greffe amniotique n'est utilisée dans ce type de procédure qu'en complément d'une greffe de limbe parfois pratiquée.

Dans la chirurgie du glaucome, la greffe de membrane amniotique a été utilisée au cours des révisions de bulle pour remplacer le tissu fibreux manquant, pour recouvrir des valves dénudées ou traiter des fuites tardives de bulle de filtration avec une efficacité limitée [60]. Une méta-analyse décrit une efficacité sur la pression intraoculaire à 1 an post-trabéculectomie, quand elle est utilisée en traitement adjuvant peropératoire positionnée sous le volet scléral agissant comme agent antifibrotique [61].

Enfin, l'utilisation de la membrane amniotique en chirurgie orbitopalpébrale (reconstruction palpébrale, strabisme, recouvrement d'exposition de bille ou occlusion des points lacrymaux) reste controversée.

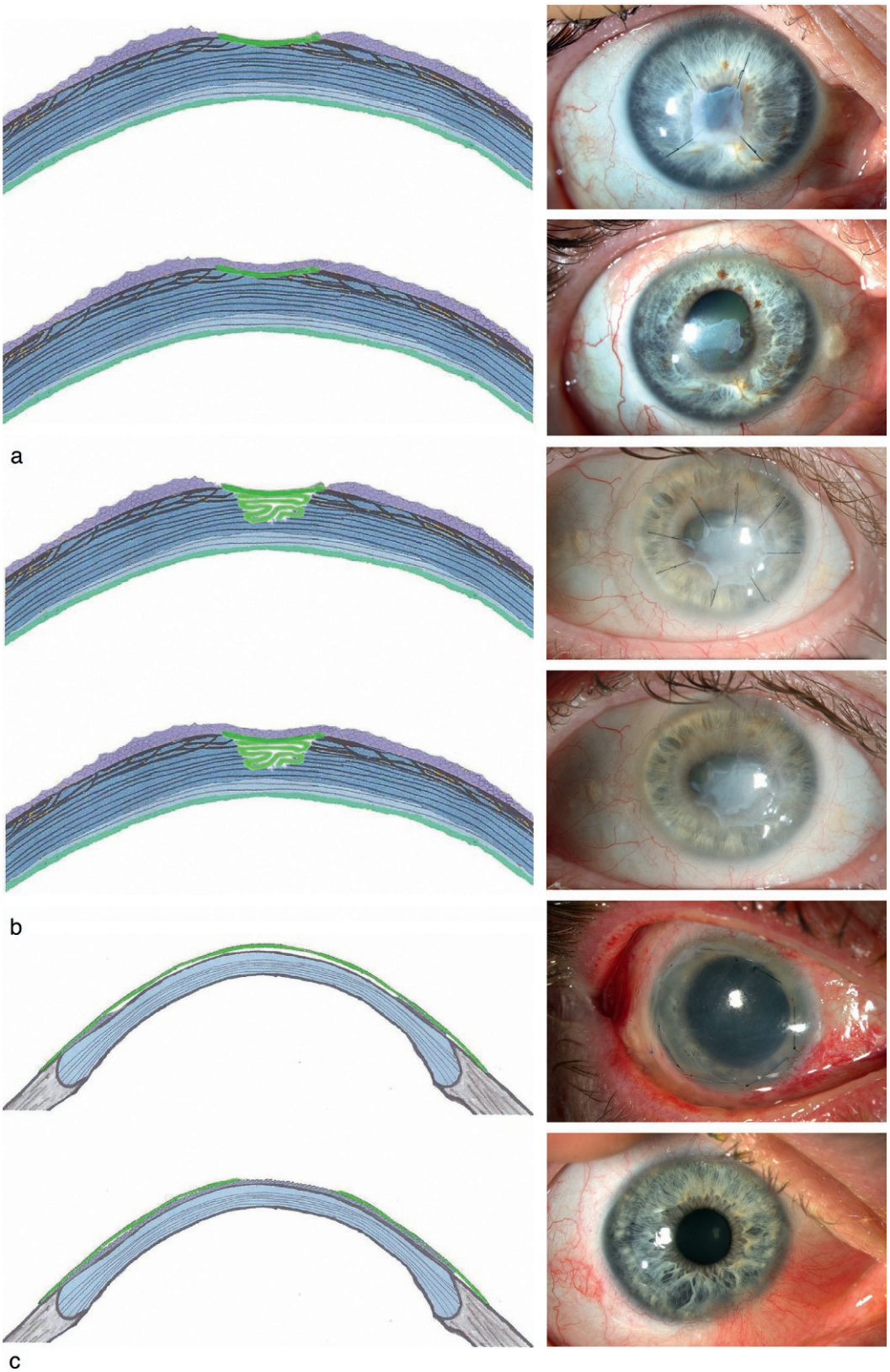


Fig. 36-5 ***Modalité d'utilisation des membranes amniotiques en ophtalmologie (en vert, la membrane amniotique et en violet, l'épithélium cornéen).***
a. En « greffe » ou *inlay :* greffe de membrane amniotique avec l'épithélium vers le haut dans le cadre d'un ulcère cornéen (en haut, à gauche) ; cicatrisation épithéliale par-dessus la membrane amniotique qui est intégré (en bas, à gauche). Greffe de membrane amniotique « simple » couche pour un ulcère trophique post-herpétique ; noter l'intégration de la membrane sous épithélium cicatrisé (à droite).
b. Greffe amniotique en multicouches : greffe de membrane amniotique avec l'épithélium vers le haut associé à un morceau de membrane amniotique glissé en dessous dans le cadre d'un ulcère cornéen épithélial et stromal (en haut, à gauche) ; cicatrisation épithéliale cornéenne par-dessus la membrane amniotique qui est intégrée (en bas, à gauche). Greffe de membrane amniotique multicouche pour un ulcère trophique post-kératite bactérienne, noter l'intégration des membranes sous épithélium cicatrisé (à droite). **c.** En patch ou *overlay* : greffe amniotique avec l'épithélium vers le bas sur la surface oculaire lésée (en haut, à gauche) ; cicatrisation épithéliale cornéenne sans intégration de la membrane amniotique (en bas, à gauche). Greffe de membrane amniotique en patch dans le cadre d'une brûlure chimique de la surface oculaire ; à distance, la membrane n'est pas visible, elle n'a pas été intégrée (à droite).

Encadré 36-1

Indications de la greffe de membrane amniotique proposées en ophtalmologie

Pathologies de la surface oculaire
- Ulcère cornéen neurotrophique
- Ulcère cornéen d'origine auto-immune (en association avec le traitement anti-inflammatoire)
- Kératites infectieuses, notamment kératite nécrosante herpétique
- Déficit partiel en cellules souches limbiques
- Support des expansions de cellules épithéliales
- Reconstruction conjonctivale (symblépharon, exérèse de tumeurs conjonctivales, kératoconjonctivites limbiques supérieures, conjonctivochalasis, etc.)
- Brûlure de la surface oculaire
- Syndromes de Stevens Johnson et Lyell
- Syndrome sec oculaire sévère
- Kératopathies bulleuses
- Adjuvant antifibrotique dans la chirurgie filtrante du glaucome
- Chirurgie orbitopalpébrale

Pathologies vitréorétiniennes
- Décollement de rétine sur trou maculaire chez le myope fort, trou maculaire récidivant, décollement de rétine récidivant associé à de grandes déchirures, fossette colobomateuse, fovéoschisis, dégénérescence maculaire terminale

GREFFE DE MEMBRANE AMNIOTIQUE AU STADE AIGU DES DESTRUCTIONS ET INFLAMMATION DE LA SURFACE OCULAIRE

En cas de brûlures, la greffe de membrane semble devoir être réalisée au cours de la première semaine si l'ischémie du limbe et l'inflammation conjonctivale persistent. Les données actuelles sont néanmoins contradictoires, car elle ne semble pas efficace dans les brûlures très sévères. Elle reste cependant largement pratiquée dans cette indication [62, 63]. Au cours des syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell, des résultats encourageants ont été rapportés avec suture en patch ou avec des dispositifs sans suture pour minimiser les séquelles au niveau de la surface oculaire [64]. Les dispositifs sans suture pourraient être une aide dans la prise en charge des sécheresse oculaires réfractaires avec probablement un effet limité dans le temps et la nécessité de renouveler, à intervalle choisi, leur pose [65].

GREFFE DE MEMBRANE AMNIOTIQUE ET KÉRATITES INFECTIEUSES

La membrane amniotique au stade aigu de l'infection pourrait apporter un bénéfice en termes de cicatrisation épithéliale et sur la fonction visuelle dans les kératites bactériennes de gravité moyenne à sévère et dans les kératites fongiques. Cependant, les différentes études utilisent des techniques de greffe différentes et le délai de recours est très variable, ce qui rend difficile les conclusions [66]. L'utilisation d'une membrane amniotique humaine accélère la cicatrisation épithéliale et réduit l'inflammation stromale lors d'une kératite herpétique nécrosante [67].

PATHOLOGIES RÉTINIENNES

L'utilisation de la membrane amniotique cryoconservée a été rapporté avec intérêt dans plusieurs indications en chirurgie vitréorétiniennes. En cas de trou maculaire, la membrane amniotique cryoconservée est prédécoupée à l'aide d'un trépan utilisé pour la peau et la membrane amniotique est positionnée épithélium vers le haut [68].

Conclusion

La greffe amniotique est une technique chirurgicale facile d'accès qui fait partie de l'arsenal thérapeutique des pathologies oculaires de surface. Ses limites méritent néanmoins d'être bien connues, car elle ne peut pas, à elle seule, corriger les pathologies secondaires associées à une destruction complète du limbe. Les nouvelles indications en chirurgie vitréorétinienne sont à confirmer mais semblent prometteuses. Le développement des dispositifs sans suture permettra un accès plus simple, en dehors du bloc opératoire, dans certaines indications choisies.

36.3. Préparations ophtalmiques à base de produits sanguins

F. Chast, M.-L. Brandely-Piat

Introduction

Le sang et les produits dérivés du sang peuvent être utilisés pour traiter un large éventail de maladies ophtalmiques affectant, tant la surface oculaire que la rétine ou le nerf optique. Dans ce cadre, le sang peut soit être le sang du patient (sang autologue), soit provenir de donneurs (sang allogénique ou sang de cordon ombilical). L'application oculaire de sang et de ses produits dérivés peut aller de l'instillation à la surface de l'œil sous la forme de collyre (par exemple collyre de sérum autologue) à l'utilisation de sang total, appliqué sur la rétine pendant la chirurgie vitréorétinienne. Parmi les autres produits utilisables, figurent le plasma riche en plaquettes (PRP), qui possède une concentration élevée

de facteurs de croissance, ou les cellules souches obtenues à partir de différentes sources, y compris le sang de cordon.

L'idée d'utiliser des produits dérivés du sang pour traiter les maladies oculaires a été décrite pour la première fois il y a bientôt 50 ans par l'équipe de Robert A. Ralph, à Boston, qui a développé une pompe de perfusion oculaire mobile permettant d'administrer du sérum autologue sur les surfaces oculaires de patients atteints de brûlures chimiques [69]. Depuis, l'utilisation de collyres préparés à partir de sérum afin de traiter un large éventail de maladies de la surface oculaire, principalement la sécheresse oculaire sévère due par exemple au syndrome de Gougerot-Sjögren, ou à l'expression oculaire de la maladie du greffon contre l'hôte (*ocular GVHD*, ou *graft-versus-host disease*), a été largement explorée.

La capacité des glandes lacrymales de produire des larmes joue un rôle essentiel dans le maintien des propriétés physiologiques et donc fonctionnelles de la cornée et de la conjonctive.

En règle générale, les troubles de la surface oculaire, y compris la sécheresse oculaire, se caractérisent par une diminution de la qualité et de la quantité du film lacrymal, conduisant à des modifications des caractéristiques cellulaires de l'épithélium conjonctival. Ces troubles peuvent gravement affecter les fonctions oculaires et la qualité de la vision et donc de la vie des patients, qui souffrent alors de perte de vision, d'inconfort, de douleur, d'érosion, et, le cas échéant, d'ulcération, d'infection et de destruction des tissus épithéliaux.

Le terme *keratoconjonctivitis sicca* fait référence à la sécheresse oculaire ou à l'inflammation sèche de la cornée et de la conjonctive. Il fut inventé en 1933 par l'ophtalmologiste suédois Henrik S.C. Sjögren [70], et réintroduit dans les années 1950 par Andrew F. de Rötth comme « maladie de l'œil sec » [71]. Historiquement, la maladie de l'œil sec était définie comme une réduction de la phase aqueuse du film lacrymal. En 1995, cette définition a été modifiée pour inclure l'ensemble des maladies qui réduisent la production de larmes, mais qui peuvent également en augmenter l'évaporation [72]. En 2007, l'International Dry Eye Workshop a proposé une nouvelle définition de la sécheresse oculaire : c'est « une maladie multifactorielle des larmes et de la surface oculaire qui entraîne inconfort, perturbation de la fonction visuelle et qui est liée à l'instabilité du film lacrymal avec des dommages potentiels de la surface oculaire. Elle s'accompagne d'une osmolarité accrue du film lacrymal et d'une inflammation » [73].

Au total, la sécheresse oculaire est « une maladie multifactorielle de la surface oculaire caractérisée par une perte d'homéostasie du film lacrymal et accompagnée de symptômes oculaires, dans lesquels l'instabilité et l'hyperosmolalité du film lacrymal, l'inflammation et les dommages de la surface oculaire et les anomalies neurosensorielles jouent un rôle étiologique » [74]. C'est dans ce cadre que la prescription de préparations ophtalmiques contenant des produits issus du sang est recommandée pour le traitement du « syndrome sec » au stade 3 sur 4.

Un intérêt croissant pour l'application de produits dérivés du sang humain, sous forme de collyres, est apparu au cours des dernières années. En pratique, le sérum autologue est le produit sanguin le plus couramment utilisé. Les bénéfices thérapeutiques qu'on en retire peuvent s'expliquer par :

- une composition similaire à celle des larmes [75–77] ;
- la présence de glucides, de lipides et d'électrolytes, voisine de celle des larmes ;
- une concentration totale en protéines plus élevée ;
- une combinaison de facteurs de croissance épithéliotrophiques [78, 79], libérés lors de la dégranulation des granules alpha des plaquettes qui intervient pendant le processus de coagulation [80].

Outre l'intéressante similitude du sang et des larmes (pH, osmolalité, propriétés biomécaniques), le sérum sanguin contient des facteurs de croissance et des vitamines, et des composants bactériostatiques tels que les immunoglobulines G (IgG), le lysozyme, des fractions du complément et d'autres composants potentiellement précieux pour l'amélioration de la prise en charge des maladies de la cornée. Enfin, le sang, comme toute substance biologique, est exempt de conservateurs [81–83].

Un certain nombre d'études cliniques (malheureusement non contrôlées) ont montré que le sérum autologue pouvait être bénéfique dans le traitement de divers troubles de la surface oculaire, tels que :

- sécheresse oculaire sévère ;
- kératoconjonctivite limbique supérieure [84] ;
- dysplasie de la cornée [85] ;
- syndrome récurrent d'érosion [86].

Les propriétés « épithéliotrophiques » des collyres de sérum autologue peuvent être influencées :

- d'une part par le « procédé de préparation » ; en effet, parmi les paramètres susceptibles de modifier la composition biochimique du sérum, figurent : le temps de coagulation, la durée et la force de la centrifugation du prélèvement, la nature des excipients et la dilution du sérum ;
- d'autre part par la « matière première » utilisée (le sang du patient à partir duquel est préparé le collyre) dont la composition qualitative peut varier.

Les modalités de préparation des collyres de sérum autologue sont variables, en particulier parce que, par nature, ces préparations ne sont pas commercialisées. Elles répondent, selon la législation pharmaceutique en vigueur en France, au statut des préparations magistrales. De ce fait, on peut observer d'importantes variations qualitatives d'une institution hospitalière à l'autre, ce qui peut conduire à des variations d'efficacité [87].

C'est en 1975 qu'un collyre de sérum autologue a été initialement appliqué par Robert A. Ralph du *Cornea Service*, Massachusetts Eye and Ear Infirmary, Boston, pour le traitement de lésions oculaires [69]. L'effet bénéfique du collyre de sérum autologue dans le traitement du syndrome de l'œil sec a été décrit plus tard, en 1984, par Robert Fox et son équipe au Research Institute of Scripps Clinic, à La Jolla (États-Unis). Mais c'est à la fin des années 1990 qu'a commencé son utilisation extensive avec des études dans le syndrome de Gougerot-Sjögren par Kasuo Tsubota à Tokyo [86], lors des troubles trophiques de la surface oculaire, même si la sécheresse oculaire est restée l'indication principale de cette préparation, comme l'a décrit Takachi Kojima (voir référence [139]) au sein de la même équipe, à Tokyo.

Dans le même temps, au cours de ces décennies, le sérum fœtal bovin, le sérum allogénique et le sérum de sang de cordon ombilical ont également été utilisés dans le même objectif, mais la nature hétérologue de ces produits, avec un risque plus élevé de réactions allergiques et de transmission de maladies infectieuses, a rendu leur utilisation plus délicate, et seuls certains centres spécialisés les ont mis en œuvre. C'est le cas en Corée du Sud, en Inde, au Danemark, en Italie, etc.

Bases physiologiques de l'utilisation du collyre de sérum autologue

Le principe de l'utilisation du collyre de sérum autologue est fondé sur l'exploitation de la présence, dans le sérum sanguin des patients, de facteurs susceptibles de favoriser la cicatrisation cornéenne. Le sérum est la partie liquide du sang ou du plasma qui surnage après la séparation du caillot.

COMPARAISON DE LA COMPOSITION DES LARMES PHYSIOLOGIQUES ET DU SÉRUM SANGUIN

Les larmes ont une composition complexe. L'eau en est le principal composant (98,3 %). Une part infime est constituée par des sels minéraux (1 %), des protéines, notamment des glycoprotéines (0,7 %), ainsi que des glucides et des lipides.

Outre des enzymes et des nutriments régulateurs tels que le glucose, l'oxygène, l'eau et les électrolytes nécessaires au métabolisme de l'épithélium cornéen, les larmes apportent de nombreuses protéines, actives ou fonctionnelles, telles que des facteurs de croissance, des vitamines, des immunoglobulines et des neuropeptides qui régulent les processus de prolifération, de migration et de différenciation des cellules de l'épithélium cornéen et de la conjonctive.

De plus, les larmes présentent des propriétés antimicrobiennes non seulement en raison de leur effet barrière et de l'effet « lavage-balayage » de la surface cornéenne, mais aussi parce qu'elles contiennent des lymphocytes, des macrophages et des enzymes telles que l'arylsulfatase A, la peroxydase, la lactoferrine et le lysozyme qui présentent des propriétés bactériostatiques et bactéricides [75].

La composition du sérum est très similaire à celle des larmes et la plupart des concentrations sont les mêmes, à l'exception des composants suivants : vitamine A, facteur de croissance transformant β (TGF-β), facteur de croissance épidermique (EGF), lysozyme, fibronectine, IgA.

Historiquement, l'utilisation du sang et des dérivés du sang en ophtalmologie reposait principalement sur les propriétés potentielles de ces liquides biologiques, notamment pour la lubrification, les actions mécaniques et les effets antimicrobiens (tableau 36-3).

C'est essentiellement la composition protéique du sérum qui explique ou justifie l'intérêt du collyre de sérum autologue. De nombreuses études ont, en effet, montré que ce sont les facteurs de croissance comme l'EGF, le TGF-β, l'IGF-1, le NGF et d'autres cytokines, mais aussi la vitamine A, la fibronectine et la sélénoprotéine P qui sont essentiels pour favoriser la prolifération, la différenciation et la maturation de l'épithélium de la surface oculaire [91].

La concentration de protéines totales est voisine de 7,5 mg/ml, soit environ 10 % de celle du sérum. Le lysozyme (qui protège contre les infections de la surface oculaire en raison de son activité antimicrobienne), la lactoferrine (transporteur du fer vers la cornée) et l'albumine sont les principales protéines des larmes.

Une des questions à régler est l'instabilité physicochimique du collyre de sérum autologue en raison de la présence d'enzymes. C'est la raison pour laquelle certaines équipes ont préconisé l'utilisation isolée de composants sériques, tels que les facteurs de croissance, l'albumine et la lactoferrine, ce qui pourrait minimiser ces inconvénients. Diverses études ont été consacrées à l'évaluation de ces des composants dans le traitement de la sécheresse oculaire.

INTÉRÊT DE CERTAINS CONSTITUANTS DU SÉRUM SANGUIN EN THÉRAPEUTIQUE OCULAIRE

Le rôle de certains constituants présents dans le sérum, notamment certaines protéines peut être résumé comme dans le tableau 36-4.

ALBUMINE

Cette protéine, la plus abondante du sang, est un monomère à chaîne unique constituée de 585 acides aminés. Elle est remarquablement stable et largement distribuée dans les liquides biologiques. C'est une protéine multifonctionnelle qui réduit la dégradation naturelle des cytokines et des facteurs de croissance dans les zones de lésion tissulaire. Elle présente également des propriétés anti-apoptotiques. Un collyre d'albumine à 5 %, administré pendant 4 semaines, améliore la cicatrisation, comme l'attestent les critères d'évaluation : coloration à la fluorescéine, au rose Bengale, temps de rupture du film lacrymal, ou les scores cliniques [92]. L'effet cicatrisant des collyres d'albumine a, par ailleurs, été démontré in vitro et in vivo [85, 92].

ANNEXINE A5

L'annexine A5 facilite la migration cellulaire. Elle pourrait être une alternative aux collyres de fibronectine (interaction avec le domaine kinase de certaines intégrines imitant son action physiologique). Elle stimule également la sécrétion de l'activateur du plasminogène de type urokinase, dont l'expression est augmentée lors des troubles trophiques épithéliaux.

EGF

Le facteur de croissance épidermique (*epidermal growth factor* [EGF]) est une hormone protéique dont l'activité est essentiellement trophique. L'activité de l'EGF ne se cantonne pas au tissu épidermique, mais à l'ensemble des tissus – l'adjectif « épidermique » est « historique ». La fixation de l'EGF à son récepteur provoque une activité mitotique très rapide au sein des tissus ciblés. L'EGF améliore la cicatrisation de l'épithélium cornéen et accélère la cicatrisation des plaies conjonctivales [93, 94].

L'EGF joue un rôle important dans :

- la migration et la prolifération épithéliale cornéenne, ce qui améliore et accélère le processus de cicatrisation des plaies ;
- la stimulation de la synthèse d'ADN des cellules épithéliales et des fibroblastes stromaux en culture ainsi que de la synthèse de la fibronectine au sein des cellules épithéliales ;
- le chimiotactisme à l'égard des cellules épithéliales et stromales [95–97].

Son effet anti-apoptotique a été associé à la production de mucine par les cellules caliciformes de la conjonctive [89].

Tableau 36-3 – Comparaison de la composition biochimique des larmes et du sérum sanguin [75, 76, 88–90].

Composants		Concentration	
		Larmes	Sérum
Physicochimie	pH	7,2–7,4	7,2–7,4
	Osmolalité	298–302 mOsm/l	296–300 mOsm/l
Protéines	Protéines totales	7,37–7,51 mg/ml	60–80 mg/ml
	Lysozyme	1, 40–2,36 mg/ml	5,0–10,2 µg/ml
	α_2-macroglobuline	ND	2,6 mg/ml
	Lactoferrine	1,51–1,84 mg/ml	0,17–0,28 mg/ml
	Fibronectine	21 µg/ml	205–300 µg/ml
	Albumine	0,05–1,3 mg/ml	35–50 mg/ml
	IgA	0,30–0,40 mg/ml	0,93–3,93 mg/ml
	IgD	ND	0,03 mg/ml
	IgE	0,1 µg/ml	0,2–0,7 µg/ml
	IgG	0,032 mg/l	8–12 mg/ml
	IgM	0,1–0,86 µg/ml	0,33–1,83 mg/ml
	Cu-Zn-SOD	103 ng/mg de protéines	–
Facteurs de croissance	EGF	0,2–3 ng/ml	0,5–1 ng/ml
	IGF-1	157 ng/ml	–
	NGF = β	468 pg/ml	54 pg/ml
	SP	0,157 ng/ml	0,071 ng/ml
	TGF-α, homme	247 pg/ml	147 pg/ml
	TGF-α, femme	180 pg/ml	147 pg/ml
	TGF-β1	2–10 ng/ml	6–140 ng/ml
	TGF-β2	55 pg/ml	–
Vitamines	Vitamine A	16–20 ng/ml	200–1000 ng/ml
	Vitamine C	117 µg/ml	5–20 µg/ml
Antioxydants	Tyrosine	45 mM/l	77 mM/l
	Glutathion	107 mM/l	ND
Glucides	Glucose	26 mg/l	0,6–1,2 g/l
Électrolytes	Na^+	145–149 mM/l	135–146 mM/l
	K^+	18–24 mM/l	3,5–5 mM/l
	Ca^{++}	1,5–1,7 mM/l	2,5 mM/l
	Cl^-	112–128 mM/l	96–108 mM/l
	HCO_3^-	26 mM/l	21–29 mM/l
	NO^{3-}	0,14 mM/l	0,19 mM/l
	PO_4^{3-}	0,22 mM/l	1,42 mM/l
	SO_4^{2-}	0,39 mM/l	0,53 mM/l

Tableau 36-4 – Rôle des principales protéines lacrymales dans la régénération des tissus oculaires.

Protéines	Rôles
EGF	Induit une migration et une prolifération épithéliales cornéennes Stimule la synthèse d'ADN des cellules épithéliales et des fibroblastes stromaux Stimule la synthèse de fibronectine par les cellules épithéliales Effet chimiotactique pour les cellules épithéliales et stromales humaines Effet anti-apoptotique Induit la production de mucine 1 par les cellules caliciformes
TGF-β	Diminue la migration des kératinocytes Favorise la chimiotaxie des fibroblastes Induit la production de matrice extracellulaire en stimulant la production de collagène, de fibronectine et de protéoglycanes et, en diminuant sa dégradation, inhibe les métalloprotéases et autres enzymes protéolytiques Favorise la différenciation des myofibroblastes Effet anti-inflammatoire
Vitamine A	Empêche les processus de métaplasie squameuse des épithéliums
PDGF	Effet chimiotactique pour les monocytes, les macrophages et les fibroblastes Effet synergique avec le TGF-β pour favoriser la différenciation des myofibroblastes
Fibronectine	Favorise la cicatrisation des plaies et la phagocytose Favorise la migration cellulaire au cours du processus de réparation de l'épithélium cornéen
Annexine A5	Stimule la sécrétion de l'urokinase de type activateur du plasminogène facilitant la migration cellulaire
Albumine	Réduit la dégradation des cytokines et des facteurs de croissance
α_2-macroglobuline	Neutralise les enzymes protéolytiques
β-FGF	Favorise la cicatrisation des plaies cornéennes augmentant la prolifération et la motilité des cellules
IGF-1	Agit en synergie avec la sélénoprotéine P pour favoriser la migration épithéliale cornéenne
NGF	Induit la germination des neurites par les cellules neuronales Restaure la fonction des neurones lésés Induit la production de peptides liés à la sélénoprotéine P et à la calcitonine dans le système nerveux central et périphérique, améliorant la prolifération épithéliale Augmente la prolifération et la différenciation des cellules épithéliales Favorise la croissance cellulaire des fibroblastes

Dans une expérience effectuée sur un modèle animal de sécheresse oculaire, un collyre d'EGF a amélioré le temps de rupture du film lacrymal et la coloration à la fluorescéine, mais pas l'indice inflammatoire, ni le volume de larmes [98]. Les études cliniques relatives aux collyres d'EGF dans le traitement de certains troubles cornéens humains montrent que ces collyres sont environ 50 fois plus efficaces qu'un collyre témoin (BSS®) pour obtenir une cicatrisation cornéenne rapide et réussie. Un collyre d'EGF (50 à 1000 ng/ml, 2 à 3 fois par jour) pourrait être un traitement efficace en cas de kératopathie secondaire à la chirurgie réfractive, de kératopathie diabétique et d'autres troubles cornéens et conjonctivaux.

FGF-β

Les facteurs de croissance des fibroblastes (*fibroblast growth factor*) forment une famille comportant, à ce jour, 23 protéines identifiées chez l'homme (FGF_1, FGF_2, FGF_{23}). Ce sont des protéines activatrices de la migration et de la multiplication de cellules cibles. Ces facteurs sont généralement sécrétés par des fibroblastes. Le mécanisme d'action des FGF sur leurs cellules cibles passe par leur liaison à des récepteurs de surface (FGF-R), spécifiques, qui ont généralement une activité tyrosine-kinase dans leur domaine intracellulaire. Le rôle le plus important des FGF consiste à maintenir la matrice extracellulaire des tissus conjonctifs et à réparer les lésions dues à un traumatisme. Ils servent aussi à réguler l'organisation et la différenciation des cellules des tissus environnants. Le FGF-β favorise la cicatrisation des plaies du stroma cornéen non seulement en augmentant la prolifération des cellules [99, 100], mais également en augmentant leur motilité [101].

FIBRONECTINE

La fibronectine est une protéine soluble qui favorise la cicatrisation des plaies et la phagocytose. À la surface oculaire, la fibronectine est l'un des facteurs les plus importants de la phase de migration cellulaire lors de la réparation de l'épithélium cornéen [102, 103]. Elle a été utilisée en topique dans le traitement des dystrophies épithéliales cornéennes persistantes et des ulcères trophiques avec des résultats variables. Cette protéine aurait des propriétés chimiotactiques et haptotactiques et stimulerait l'attachement des cellules épithéliales cornéennes [104, 105].

HGF

Le facteur de croissance des hépatocytes (*hepatocyte growth factor* [HGF]) module probablement la prolifération, la motilité et la différenciation des cellules épithéliales cornéennes, et joue un rôle important dans l'homéostasie de l'épithélium cornéen [106-108].

IGF-1

L'IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*), ou somatomédine C, est une hormone peptidique de structure similaire à celle de la pro-insuline. Elle est majoritairement sécrétée par le foie, grâce à la stimulation de ce dernier par l'hormone de croissance (GH). Elle agit en synergie avec la sélénoprotéine P pour favoriser la migration épithéliale de la cornée. L'utilisation de collyres d'IGF-1 chez les patients atteints de kératopathie neurotrophique donne des résultats favorables. Les patients atteints de conjonctivite allergique saisonnière et de kératoconjonctivite vernale présentent une élévation significative de la sélénoprotéine P

dans les larmes, ce qui suggère que la sélénoprotéine P puisse contribuer à la pathogenèse et à la gravité des manifestations allergiques oculaires. Son influence sur le métabolisme cellulaire via son récepteur spécifique IGF1-R pourrait être modifiée par la liaison de celui-ci aux IGF-BP (protéines de liaison du facteur de croissance analogue à l'insuline).

LACTOFERRINE

La lactoferrine est une glycoprotéine se liant au fer qui se trouve dans la plupart des liquides exocrines tels que la salive, la bile, le liquide pancréatique, le liquide amniotique et les larmes [109]. C'est l'ion ferrique (Fe^{3+}) qui est le plus communément associé à la lactoferrine in vivo, mais la lactoferrine peut également se lier à d'autres ions, tels que le cuivre ou le magnésium. Les larmes contiennent de nombreux composés anti-stress oxydant, et la lactoferrine en fait partie. Elle protège, par exemple, l'épithélium cornéen à l'égard de l'irradiation UV [110]. On a observé, d'une part, une réduction de la concentration de lactoferrine lacrymale en cas de syndrome de Gougerot-Sjögren [111] et, d'autre part, une amélioration des symptômes lors de son administration par voie orale chez des patients souffrant de sécheresse oculaire. En utilisant un modèle animal (lapin) de sécheresse oculaire, il a été montré qu'un collyre de lactoferrine limitait les lésions cornéennes induites, et que cet effet était plus remarquable en utilisant 1 % d'apolactoferrine non saturée en fer, par rapport à la lactoferrine saturée en fer [112].

α_2-MACROGLOBULINE

L'α_2-macroglobuline est une glycoprotéine plasmatique qui neutralise les enzymes protéolytiques, notamment lors du processus de la fibrinolyse. Elle est utile dans le traitement des brûlures oculaires et des ulcères marginaux [85, 113].

NGF

Le facteur de croissance des nerfs (*nerve growth factor* [NGF]) est un polypeptide de la famille des neurotrophines. Il est impliqué dans la croissance du tissu cornéen. Certains rapports indiquent l'efficacité du NGF dans le «resurfaçage» des ulcères cornéens résultant d'une kératopathie neurotrophique. Il induit la germination des neurites par les cellules neuronales et restaure certaines fonctions des neurones lésés. Il a également été démontré que le NGF induisait la production de sélénoprotéine P et de peptides générés par la calcitonine dans le système nerveux central ou périphérique. Les effets biologiques du NGF sur la surface oculaire sont connus pour être médiés par des récepteurs spécifiques localisés sur les cellules épithéliales cornéennes et conjonctivales ainsi que les cellules immunitaires.

PDGF

Le facteur de croissance dérivé des plaquettes (*platelet-derived growth factor* [PDGF]) possède un effet chimiotactique pour les monocytes, les macrophages et les fibroblastes. Il a été caractérisé parmi les premiers facteurs de croissance. Il stimule l'expression d'autres facteurs tels que le TGF-β avec lequel il présente une synergie dans la promotion de la différenciation des myofibroblastes. Le PDGF peut moduler la prolifération des fibroblastes cornéens et augmenter leur migration pendant l'homéostasie et la cicatrisation des plaies [101, 114].

SÉLÉNOPROTÉINE P

Parmi les composants sériques susceptibles d'être utiles au traitement de la sécheresse oculaire, la sélénoprotéine P pourrait être un «bon candidat» [115]). C'est une glycoprotéine dont une des fonctions consiste à apporter le sélénium cellulaire nécessaire à certains mécanismes physiologiques [116]. La sélénoprotéine P est synthétisée dans la glande lacrymale et sécrétée dans les larmes pour fournir du sélénium à la cornée. Sa concentration dans les larmes est fortement abaissée en cas de sécheresse oculaire, et son efficacité a été évaluée en appliquant des collyres de sélénoprotéine P à un modèle murin avec des résultats favorables sur la cicatrisation cornéenne.

TGF-β

Le facteur de croissance transformant (*transforming growth factor* [TGF]) est une cytokine polypeptidique classée en deux groupes : le TGF-α, produit par les macrophages, les astrocytes et les kératinocytes – c'est un facteur de développement cellulaire –; et le TGF-β, qui agit comme protéine antirejet, présente sous trois formes, TGF-β_1, TGF-β_2 et TGF-β_3, intervenant dans de nombreux processus pathologiques ou physiologiques (tumeurs, grossesse, fécondation). Le TGF-β est sécrété par un grand nombre de cellules telles que les plaquettes, les cellules endothéliales, les lymphocytes et les macrophages. Le TGF-β_1 a été détecté dans l'épithélium cornéen, le stroma et l'endothélium. Dans l'épithélium, les concentrations de TGF-β_1 sont plus élevées pendant les processus de réparation stromale. Dans la cornée, le TGF-β_1 diminue la migration des kératinocytes, mais favorise la chimiotaxie des fibroblastes ainsi que la production de matrice extracellulaire par un double mécanisme : en stimulant la production de collagène, de fibronectine et de protéoglycanes, et en diminuant sa dégradation en inhibant les métalloprotéases et d'autres enzymes protéolytiques.

Par un mécanisme synergique avec le PDGF et les intégrines, le TGF-β favorise la différenciation des myofibroblastes et exerce d'importants effets anti-inflammatoires. Il inhibe la production des cellules T cytotoxiques, l'activité NK, l'expression des molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et la synthèse d'interféron γ. Mais le TGF-β, connu pour avoir des effets antiprolifératifs, peut, en cas de concentration élevée, s'opposer à la cicatrisation de l'épithélium de la surface oculaire. Cette observation a contribué à l'utilisation d'une solution diluée de sérum pour maintenir des concentrations de TGF-β voisines de celles des larmes et compatible avec une bonne efficacité cicatrisante.

VITAMINE A

Des vitamines sont présentes tant dans les larmes que dans le sérum. La vitamine A est l'un des principaux facteurs trophiques de l'épithélium présents dans le sérum autologue où sa concentration est beaucoup plus élevée que celle trouvée dans les larmes. Elle est utile au maintien de l'intégrité de la surface oculaire, par une action sur la régulation et la différenciation cellulaires. Une kératomalacie peut survenir lorsque le régime alimentaire est fortement carencé en vitamine A [117]. La kératomalacie se manifeste par des opacités et une sécheresse de la cornée. L'ulcération cornéenne et la surinfection sont fréquentes en l'absence de traitement. L'atteinte associée des glandes lacrymales et de la conjonctive est classique (xérophtalmie). La dégradation des cellules épithéliales de la paupière, de la conjonctive et de la cornée se traduit par la perte de cellules caliciformes, une augmentation de la kératinisation épidermique et une métaplasie squameuse des muqueuses, de la cornée et de la conjonctive [81, 118]. Diverses études ont montré que l'acide rétinoïque était utile au traitement de la sécheresse oculaire [119, 120] et du syndrome de Stevens-Johnson [121]. Dans

le traitement de la sécheresse oculaire, les collyres de vitamine A et de ciclosporine A à 0,05 % présentent des résultats comparables [122]. On sait, par ailleurs, que les vitamines A, C et E ont des propriétés antioxydantes, ce qui protège la cornée, le cristallin et la rétine contre le stress oxydant et préserve les qualités fonctionnelles de ces tissus [123]. Toutefois, il ne semble pas que les collyres de vitamine C aient le moindre intérêt dans la prise en charge de la sécheresse oculaire.

Procédure de préparation du collyre de sérum autologue

Même si les méthodes utilisées pour la préparation, le stockage et l'administration des collyres de sérum autologue sont très variables, des normes ont été proposées pour optimiser l'efficacité thérapeutique et la sécurité des produits [124].

L'ensemble des étapes de la préparation du collyre de sérum autologue répond aux spécifications des bonnes pratiques de préparations, notamment en matière d'assurance qualité de la préparation, qui est, bien sûr, stérile.

Les étapes critiques de la production du collyre de sérum autologue – temps de coagulation, caractéristiques de la centrifugation du prélèvement, dilution de la préparation – peuvent influencer les propriétés biochimiques du collyre de sérum autologue, ce qui peut avoir un impact sur l'efficacité des traitements.

Dispositions réglementaires

Actuellement, aucun collyre de sérum (autologue ou non) n'est disponible dans le commerce. Le collyre de sérum autologue est donc préparé spécifiquement pour chaque patient à partir d'un prélèvement de son sang veineux.

En France, la préparation répond aux dispositions relatives aux préparations magistrales destinées à un seul malade. Toutefois, la nature particulière de la matière première conduit à des dispositifs organisationnels particuliers.

La sécurité virale doit être assurée, même s'il s'agit d'un don «pour soi-même». Il convient également de protéger les personnels impliqués dans la préparation à l'égard de tout risque de contamination par un agent biologique, à toutes les étapes de la préparation.

Dans la mesure où la définition du don du sang destiné à la préparation du collyre de sérum autologue répond à celle de la transfusion autologue programmée – transfusion pour laquelle le donneur et le receveur sont la même personne et pour laquelle sont utilisés des produits sanguins labiles (PSL) obtenus par un prélèvement antérieur [125] –, il est légitime de procéder aux mêmes recherches biologiques afin de dépister la trace éventuelle d'infection virale à risque.

Selon les règles édictées par l'ANSM, le risque de contamination des matières premières d'origine biologique tout au long de la chaîne d'approvisionnement doit être évalué, en accordant une attention particulière à la sécurité virale et microbiologique ainsi qu'au risque spécifique d'encéphalopathie spongiforme transmissible. La conformité à la dernière version de la note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire est requise [126].

En pratique, la réglementation prévoit un dépistage systématique sur chaque don de sang des marqueurs biologiques des infections virales causées par :

- le VIH (anticorps anti-VIH-1-2 et dépistage génomique viral [DGV] du VIH-1) ;
- l'HTLV I-II (anticorps anti-HTLV I-II) chez les seuls nouveaux donneurs en France métropolitaine ;
- le virus de l'hépatite B (anticorps anti-HBC, antigène HBs et DGV du VHB) ;
- le virus de l'hépatite C (anticorps anti-VHC et DGV du VHC) ;
- l'agent responsable de la syphilis (*Treponema pallidum*), qui est dépisté sur chaque don par un test sérologique (TPHA).

Dispositions éthiques

On considère qu'il n'est pas possible d'administrer à un patient un collyre de sérum autologue susceptible d'être porteur d'une contamination virale, même s'il s'agit du sérum du malade lui-même, puisqu'on doit également protéger les personnels assurant la préparation du collyre. Les prélèvements positifs à l'un de ces agents infectieux sont donc écartés.

Par ailleurs, diverses situations sont définies comme à risque en matière de don du sang. On évite le don du sang, y compris autologue, chez les personnes dont l'hémoglobinémie est inférieure à 11 g/dl (soit habituellement un hématocrite < 33 %), ou présentant un risque de bactériémie. On peut également inclure dans les personnes à risque les malades souffrant d'angor instable, celles ayant récemment connu un épisode ischémique (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) une maladie chronique du cœur (insuffisance cardiaque, sténose aortique) ou pulmonaire (bronchopneumopathie chronique obstructive).

Il faut toutefois souligner qu'il n'existe pas de consensus international sur l'exclusion du don de sang autologue. Mais, quelles qu'en soient les circonstances, le consentement écrit du patient paraît être indispensable pour garantir un dispositif éthiquement recevable.

Prélèvement de sang

Le prélèvement est effectué au sein de l'unité de l'Établissement français du sang (EFS) de l'hôpital en charge de la préparation du collyre.

On prélève un volume de sang veineux compris entre 100 et 200 ml, permettant de recueillir, selon l'hématocrite des patients, 40 à 100 ml de sérum.

Coagulation et décantation du sang

Après son recueil, on laisse le sang coaguler en l'absence d'anticoagulant.

La conservation du sang pendant 48 heures à 4 °C semble favorable à l'augmentation de la concentration, dans le surnageant, de divers facteurs de croissance épithéliotrophiques comme EGF, TGF-β_1 et HGF.

La centrifugation du prélèvement permet de parfaire la séparation entre les éléments figurés (cellules) et le sérum.

En pratique, pour la préparation d'un collyre de sérum autologue, une fois le caillot formé, le surnageant est centrifugé à une vitesse variant, selon les auteurs, entre 1500 à 5000 tours/min, pendant 15 à 30 minutes, ce qui permet de séparer le sérum des composants cellulaires sans induire d'hémolyse.

Pour répondre aux bonnes pratiques, c'est la force *g*, et non pas le nombre de tours par minute, qui doit définir le protocole de préparation. Une centrifugation à 3000 g pendant 15 minutes est fréquemment utilisée pour obtenir la décantation du sang total. Elle permet d'obtenir une bonne séparation du sérum et du caillot, ce qui maximise la volume disponible de sérum, et fournit des concentrations plus élevées d'EGF et de vitamine A, renforçant par là même les propriétés thérapeutiques des préparations de collyre de sérum autologue par rapport à celles qui sont préparées à partir d'un sérum obtenu à 500 g pendant 5 minutes. De plus, le sérum peut être complètement séparé à 3000 g, alors qu'à 500 g certains leucocytes peuvent encore être en suspension dans le sérum. Or, lorsque ces préparations sont stockées, les leucocytes résiduels sont lysés et peuvent libérer leur contenu protéique, qui contient notamment du TGF-β_1 dans le sérum surnageant, ce qui peut expliquer la raison pour laquelle le sérum préparé à 500 g contient davantage de TGF-β_1 que le sérum préparé à 3000 g.

Après centrifugation, le surnageant décanté est filtré (filtre cellulose de porosité 0,22 µ) sous hotte à flux d'air laminaire vertical dans une zone à atmosphère contrôlée où il est réparti dans des flacons stériles avant dilution à la concentration souhaitée.

Dans la mesure où de grandes quantités de facteurs de croissance sont stockées dans les granules α des plaquettes, ils pourraient être une source complémentaire de facteurs thérapeutiques pour les médicaments préparés à partir du sérum autologue [127]. Leur contenu inclut l'IGF-1, les facteurs de croissance dérivés des plaquettes, le TGF-β, le facteur plaquettaire 4 (chimiokine se liant à l'héparine) et d'autres protéines impliquées dans la coagulation (telles que la thrombospondine, la fibronectine, le facteur V et le facteur von Willebrand). C'est la raison pour laquelle certains auteurs émettent l'hypothèse selon laquelle, avec un temps de coagulation plus long, plus de plaquettes peuvent être activées pour libérer les facteurs de croissance dans le sérum, ce qui serait, *in fine*, profitable à son action thérapeutique.

■ DILUTION DU SÉRUM AUTOLOGUE

Le sérum autologue est généralement dilué à une concentration de 20 % (une partie de sérum pour quatre parties de diluant). Cette dilution est justifiée par l'adéquation entre la concentration des facteurs de croissance observée dans les larmes physiologiques et celle que l'on obtient par dilution du sérum. Cependant, certains auteurs préconisent des concentrations plus élevées (50 % et même jusqu'à 100 % – utilisation de sérum) en cas d'échec du traitement avec la concentration la plus faible de 20 % [128–130]. Cette dilution est effectuée au moyen d'une solution saline équilibrée (BSS®) préférable à une solution isotonique de chlorure de sodium à 0,9 %.

Certains auteurs ont proposé de diluer le sérum autologue à 20 % dans une solution de hyaluronate de sodium pour améliorer le temps de présence des principes actifs et diminuer la fréquence d'administration en rapportant de bons résultats [131]. Compte tenu de ces données, il ne peut pas être exclu que la formule retenue doive être adaptée à la maladie traitée ou à son étendue.

■ PROBLÉMATIQUE DES CONSERVATEURS

Les conservateurs ne sont généralement pas ajoutés à la préparation de collyre de sérum autologue, réduisant ainsi le risque de toxicité induite par les conservateurs susceptibles d'être présents dans d'autres traitements de la sécheresse oculaire.

■ CONDITIONNEMENT

Il est important que les flacons contenant le collyre de sérum autologue soient tenus à l'écart de la lumière pour éviter la dégradation de la vitamine A. Le conditionnement retenu est un flacon en polyéthylène basse densité, protégé par un cartonnage visant à écarter tout risque de dégradation par la lumière, ou même un flacon opaque ; on peut également opter pour un flacon en verre teinté, d'une capacité unitaire de 10 ml. Il est aussi possible de répartir en monodoses de 1,5 à 3 ml, qui offrent davantage de protection à l'égard du risque de contamination, dans la mesure où l'emploi d'un conservateur est exclu.

■ CONTRÔLES

Des contrôles de stérilité sont réalisés sur un échantillon de la préparation, lequel pourra être conservé au sein d'une échantillothèque à température adaptée (–20 °C).

■ STOCKAGE

La conservation du collyre de sérum autologue est réalisée en flacons unitaires au congélateur à –20 °C, pendant 3 mois, certains auteurs autorisant une conservation jusqu'à un maximum de 6 mois. Les ampoules unidoses peuvent également être conservées à –80 °C, ce qui permet d'allonger la durée de conservation à 2 ans.

La pharmacie hospitalière dispense les flacons de collyres aux patients toutes les semaines ou toutes les 2 semaines.

Au domicile du patient, la conservation peut être effectuée au réfrigérateur entre +2 °C et +8 °C.

Le même flacon ne peut être utilisé que pendant, au maximum, 7 jours consécutifs.

Résumé du protocole type de la préparation

- Une quantité de 100 ml de sang total est collectée par ponction veineuse en conteneurs stériles sous vide.
- Des examens virologiques sont effectués : antigène Hbs ; anticorps VHC, VIH-1 et -2, syphilis ; syphilis ; antigénémie du VHC.
- Les tubes de prélèvement sont laissés debout pendant 2 heures à température ambiante (18–25 °C) avant centrifugation à 3000 g pendant 15 minutes. Une moyenne de 30 à 35 ml de sérum surnageant est obtenue.
- Après transfert dans une enceinte stérile, le sérum est dilué 1:4 au moyen d'une solution de type BSS®.
- Le sérum dilué est réparti dans des flacons en polyéthylène, stériles, en maintenant une agitation douce.
- Chaque flacon est serti et étiqueté avec, d'une part, une étiquette portant la dénomination de la préparation, sa date limite d'utilisation et ses modalité d'administration (voie oculaire), et, d'autre part, avec l'identification précise du patient.
- Il est recommandé de conserver les flacons à –20 °C pendant 3 mois prêts à une dispensation et une utilisation adaptées.
- La posologie habituelle est une application conjonctivocornéenne 8 fois par jour.
- Tout flacon ouvert doit être conservé à + 4 °C et ne peut être utilisé que pendant une semaine. Après emploi, il peut être jeté avec les déchets ménagers ordinaires.

Contrôles et assurance qualité des collyres de sérum autologue

ÉVALUATION QUANTITATIVE DES FACTEURS ÉPITHÉLIOTROPHIQUES

La quantification des constituants, tels que EGF, TGF-β_1, FGF, HGF, fibronectine, vitamine A et vitamine E dans le sérum préparé selon diverses modalités, permet de renforcer la qualité des préparations de collyre de sérum autologue, et en particulier de valider la durée du temps de coagulation du sérum qui conduit à une concentration optimisée des facteurs de croissance et des vitamines.

Les facteurs de croissance sont quantifiés dans les échantillons de sérum au moyen d'un test ELISA selon les instructions du fabricant. Les concentrations de vitamines A et E dans les échantillons de sérum sont quantifiées par chromatographie liquide à haute performance en phase inversée (HPLC).

ÉVALUATION QUALITATIVE DE L'EFFICACITÉ DES COLLYRES DE SÉRUM AUTOLOGUE

La littérature scientifique évoque différentes approches permettant d'évaluer la qualité des traitements par un collyre de sérum autologue. Le médicament «contrôle» (traitement conventionnel) utilisé est habituellement une solution de larmes artificielles.

ÉVALUATION CLINIQUE

Plusieurs tests cliniques de sécheresse oculaire sont aisément utilisables pour aider à surveiller la gravité du syndrome de l'œil sec, notamment la coloration à la fluorescéine, la coloration au rose Bengale, la coloration au vert de lissamine, la mesure du temps de rupture du film lacrymal, les tests de Schirmer de types 1 et 2, ainsi que de nombreuses autres mesures cliniques [132, 133].

Malheureusement, ces tests, pour indicatifs qu'ils soient, ne sont que partiellement corrélés avec la clinique, les symptômes décrits par les patients ou les mesures de la qualité de vie chez les patients présentant un «œil sec».

AUTO-ÉVALUATION

L'évaluation de la qualité de vie des patients présentant un syndrome de l'œil sec au moyen de questionnaires adaptés est un élément important de la surveillance et de la prise en charge, parce que de nombreux patients sont plus symptomatiques et ont une qualité de vie inférieure à celle que pourraient suggérer leurs seuls signes cliniques [134]. Différents auteurs rapportent des critères d'évaluation dépendants du patient et de son médecin [135].

Il existe deux questionnaires validés et fiables liés à la symptomatologie clinique de la sécheresse oculaire et fondés sur des mesures de qualité de vie :

- l'indice de la maladie de la surface oculaire (*Ocular Surface Disease Index* [OSDI]) [136];
- le questionnaire sur l'impact de la sécheresse oculaire sur la vie quotidienne (*Impact of Dry Eye on Everyday Life* [IDEEL]) [137].

Cette approche est d'autant plus importante que les médicaments conventionnels utilisés pour le traitement de l'œil sec sont essentiellement des traitements symptomatiques. Les résultats cliniques se fondent sur l'amélioration des symptômes par rapport à une «ligne de base» définie à partir de l'interrogatoire des patients, selon l'index OSDI, fondé sur 12 questions relatives aux symptômes, avec un niveau de réponse allant de 0 à 4. Un score de 0 indique «pas du tout d'amélioration», 1 indique «parfois», 2 indique «la moitié du temps», 3 indique «la plupart du temps», et 4 indique «tout le temps». Le score total est calculé à l'aide de la formule suivante [138] :

$$\text{OSDI} = \frac{\left[\left(\text{somme des } \textit{scores pour toutes les questions répondues}\right) \times 100\right]}{\left[\left(\textit{nombre total de questions}\right) \times 4\right]}$$

Les scores totaux peuvent varier de 0 à 100; tout score supérieur à 46 est considéré comme élevé. Kojima a utilisé une échelle visuelle analogique pour évaluer l'amélioration des symptômes [139].

SUIVI À 2 SEMAINES

Le suivi du traitement est effectué à distance, périodiquement. Deux essais ont évalué les symptômes déclarés par les participants après 2 semaines de traitement. Certains ont utilisé un essai croisé, les malades devenant leur propre témoin (larmes artificielles) soit au début du traitement, soit à la fin [136]. Les auteurs rapportent des données sous forme de valeurs OSDI : amélioration de 51 % du score OSDI dans le groupe «collyre de sérum autologue» contre une diminution de 22 % dans le groupe «larmes artificielles», mais ces données ne tiennent pas compte du plan croisé et ne fournissent pas de comparaison entre les groupes.

SUIVI À 4 SEMAINES

Dans un autre essai croisé, on a assigné aux participants un traitement en deux séquences : collyre de sérum autologue à 20 % puis larmes artificielles, ou l'inverse [137]. Chaque séquence a duré un mois et a été précédée d'une période de *wash-out*. À la fin de la première phase, on a rapporté un score OSDI moyen dans le groupe traité par le collyre de sérum autologue à 20 % qui était amélioré par rapport à celui traité par les larmes artificielles, même si les scores des deux groupes se situaient dans la catégorie «OSDI modéré».

SUIVI À 3 MOIS

Semblablement à ce qui est observé à un mois, il a été rapporté, au troisième mois, un score OSDI moyen dans le groupe traité par collyre de sérum autologue à 20 % toujours amélioré par rapport au groupe traité par des larmes artificielles, même si les scores des deux groupes se situaient dans la catégorie «OSDI modéré» [137].

SUIVI À 6 MOIS

Celebi [137], Kojima [139] et Urzua [136] n'ont pas signalé d'amélioration à 6 mois de suivi.

HYPEROSMOLALITÉ DES LARMES

Aucun des essais inclus n'a rapporté de données.

COLORATION DE LA SURFACE OCULAIRE

Les colorants sont utilement mis en œuvre pour détecter des lésions cornéoconjonctivales.

Coloration à la fluorescéine

La fluorescéine (fig. 36-6) sodique est utilisée pour identifier les dégradations épithéliales de la cornée et évaluer le degré de sécheresse oculaire. La surface de la cornée «prend le colorant» chaque fois qu'il y a une interruption des jonctions de cellule à cellule. Elle colore en jaune une surface cornéenne saine et en vert «fluo» une surface lésée.

Trois études ont rapporté des résultats de coloration à la fluorescéine. Pour la première, le changement moyen et l'écart-type par rapport à la ligne de base à 2 semaines étaient de –1,1 ± 0,7 pour le collyre de sérum autologue à 20 % et de –0,2 ± 0,6 pour les larmes artificielles, entraînant une différence dans la variation moyenne par rapport à la ligne de base de –0,90 (intervalle de confiance [IC] à 95 % –1,47 à –0,33; 20 participants). Cette différence n'est pas cliniquement significative [139].

Deux autres études ont également signalé une différence non significative entre les groupes dans les scores moyens à l'échelle d'Oxford pour la coloration à la fluorescéine [136, 137], ce qui traduit probablement la mauvaise qualité de «l'outil» diagnostique.

Coloration au rose Bengale

La coloration au rose Bengale (fig. 36-7) se fixe dans les zones de la cornée ou de la conjonctive déficitaires en mucines associées à la membrane [140]. Elle permet d'évaluer la sécheresse oculaire, mais elle est mieux utilisée comme complément de la fluorescéine, en raison de son manque de sensibilité et de spécificité. Toutefois, la coloration au rose Bengale peut «prendre» chez les patients asymptomatiques et il n'y a pas de relation évidente entre les lésions de la surface oculaire, spécifiques du diagnostic de l'œil sec, et les symptômes d'un patient. Il est important de souligner le risque de toxicité du rose Bengale pour l'épithélium cornéen [141].

Coloration au vert lissamine

Le vert lissamine a un intérêt similaire à celui du rose Bengale (fig. 36-8).

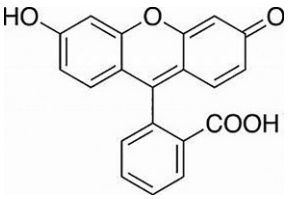


Fig. 36-6 ***Structure de la fluorescéine.***

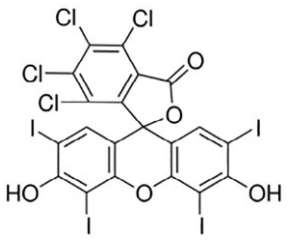


Fig. 36-7 ***Structure du rose Bengale.***

Les sites de fixation sont identiques, mais, contrairement au rose Bengale, le vert lissamine n'est pas toxique pour l'épithélium cornéen [142].

Dix microlitres de vert lissamine à 1 % offrent une coloration plus fiable, en particulier lors de l'utilisation d'un filtre rouge à l'examen.

TEMPS DE RUPTURE DU FILM LACRYMAL (TRFL)

Le temps de rupture du film lacrymal (TRFL) également dénommé test de *break-up time* (BUT), mesure la stabilité de ce film. Avec l'instillation de fluorescéine, le TRFL représente un examen clé de la consultation «œil sec». Il mesure l'intervalle de temps après qu'un patient clignote jusqu'à la première apparition d'une plage de sécheresse du film lacrymal. Normalement, le patient est diagnostiqué «œil sec» si une zone sèche apparaît dans les 10 secondes qui suivent un clignement [143]. Bien que ce test soit peu coûteux, rapide à réaliser et qu'il mette en œuvre un dispositif facilement disponible, il n'est que peu reproductible et peu fiable.

TEST DE SCHIRMER

Décrit pour la première fois par l'ophtalmologiste allemand Otto Schirmer en 1903, ce test est toujours l'une des mesures les plus couramment utilisées pour l'évaluation de la production de larmes [144], même si des variantes du test ont été créées. Le test mesure la sécrétion totale des larmes, y compris les larmes réflexes et basales. Sans instillation de collyre anesthésique, les bandelettes de Schirmer sont insérées dans le sac conjonctival inférieur temporal, évitant tout contact avec la cornée, et le segment humidifié des bandelettes est mesuré en nombre de millimètres après 5 minutes.

Les valeurs moyennes normales varient de 8 mm à 33 mm, mais on retient habituellement une valeur seuil de 10 mm [145]. Pour l'évaluation du collyre de sérum autologue à 20 %, Kojima [144] a utilisé le test de Schirmer sans anesthésie. À 2 semaines de suivi, la moyenne et l'écart-type pour le groupe traité par le collyre de sérum autologue à 20 % étaient de 3,3 ± 2,6 mm contre 3,7 ± 3,1 mm pour le groupe traité par des larmes artificielles, ce qui donne une différence moyenne de –0,40 (IC à 95 % –2,91 à 2,11 mm), ce qui est cliniquement important. En revanche, Celebi [137] n'a signalé aucune différence entre les groupes.

TEARSCOPE®

Aucun essai du collyre de sérum autologue 20 % n'a été effectué en mettant à profit le Tearscope® (fig. 36-9), instrument portable conçu pour visualiser le film lacrymal de manière non

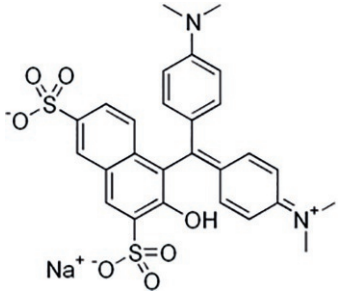


Fig. 36-8 ***Structure du vert lissamine.***

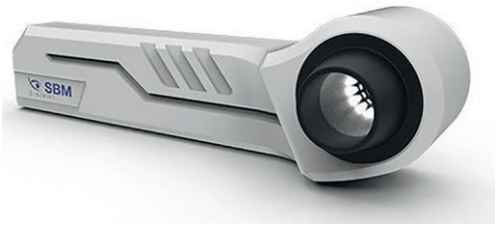


Fig. 36-9 ***Tearscope®.***

invasive et utilisable directement devant l'œil ou en conjonction avec un biomicroscope à lampe à fente.

Études cliniques et indications du collyre de sérum autologue

Deux études publiées dans la base de données Cochrane permettent d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du collyre de sérum autologue administré à des patients adultes atteints de sécheresse oculaire. Dans ce cadre, le collyre, administré seul, a été comparé avec l'administration concomitante de larmes artificielles, avec les larmes artificielles seules, avec une solution saline, avec un placebo ou avec aucun traitement [146].

Les résultats indiquent que, chez 20 % des patients, le collyre de sérum autologue offre certains avantages dans l'amélioration des symptômes signalés par les patients à court terme (2 semaines), mais que les périodes de suivi à long terme n'indiquent aucun effet évident. Les auteurs en concluent que des essais contrôlés randomisés à grande échelle, de grande qualité et bien conçus sont nécessaires pour clarifier l'efficacité du collyre de sérum autologue dans le traitement de la sécheresse oculaire.

Le collyre de sérum autologue a été recommandé pour le traitement des patients présentant plusieurs types de troubles de la surface oculaire, tels que :

- le déficit lacrymal, associé (ou non) au syndrome de Gougerot-Sjögren ;
- la kératite neurotrophique ;
- la sécheresse oculaire postopératoire induite notamment après chirurgie réfractive [147] ;
- les anomalies épithéliales persistantes [85] ;
- la kératoconjonctivite limbique supérieure [148] ;
- les aspects ophtalmiques de la maladie du greffon contre l'hôte [149, 150].

Les personnes traitées par un collyre de sérum autologue à 20 % ou 50 % 4 à 8 fois par jour ont signalé une amélioration subjective des symptômes de sécheresse oculaire ; les auteurs ont également noté une amélioration objective fondée sur la coloration à la fluorescéine et les résultats des tests de temps de rupture du film lacrymal [150–154].

Les auteurs de la revue Cochrane de 2017 ont identifié cinq essais cliniques randomisés éligibles (92 participants) à une comparaison entre le collyre de sérum autologue et les larmes artificielles ou le sérum physiologique, chez des personnes atteintes de sécheresse oculaire d'origines diverses (sécheresse oculaire liée, ou non, au syndrome de Gougerot-Sjögren et sécheresse oculaire postopératoire induite par laser [LASIK]) [146]. Pour les auteurs, le niveau de preuve est faible ou très faible en raison du manque de données quantitatives pour la plupart des résultats et du risque de biais. Deux essais seulement présentent un faible risque de biais. Le caractère incomplet des résultats et l'hétérogénéité entre les résultats et les périodes de suivi empêchent l'inclusion de ces essais dans une méta-analyse.

Effets indésirables et complications

Les collyres de sérum autologue sont généralement bien tolérés, et la plupart des patients rapportent une diminution de l'inconfort lié à la sécheresse oculaire [155]. Parfois, les patients peuvent ressentir une gêne accrue, montrer une légère épithéliopathie (perte des cellules épithéliales cornéennes, visible lors de la coloration à la fluorescéine), une conjonctivite bactérienne ou un eczéma des paupières [149, 150]. Certains auteurs ont signalé des complications graves ; ainsi, une vascularite sclérale est parfois observée chez des personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde et traitées par le collyre de sérum autologue à 20 %.

Des complications telles que le dépôt d'immunoglobulines dans la cornée et la présence d'infiltrats périphériques cornéens avec un traitement sérum autologue non dilué ont été décrites [94].

RISQUE INFECTIEUX

Certains composants du sérum peuvent avoir des effets bactériostatiques, par exemple le lysozyme, le complément et les IgG ; par conséquent, l'ajout d'un autre agent bactériostatique peut ne pas être nécessaire. Il est admis que le collyre de sérum autologue peut être utilisé en toute sécurité en ambulatoire comme en hospitalisation, sous réserve d'un protocole strict de préparation et de stockage.

Préparation de collyre de sérum allogénique

Une revue complète a été proposée par Drew et al. [76].

Le sérum allogénique se compose des mêmes substances que le sérum autologue, mais il provient d'une source de nature différente et offre un traitement alternatif potentiel pour bon nombre de patients.

Les méthodes de préparation du collyre de sérum allogénique sont identiques à celles du collyre de sérum autologue. Le sang total est prélevé et conservé à température ambiante jusqu'à ce qu'il coagule. Ensuite, le sérum est séparé par centrifugation à 3000 g pendant 15 minutes, filtré et dilué à une concentration de 20 %. Les donneurs de sang allogénique qui donnent du sang pour la production de collyre de sérum doivent faire l'objet d'analyses biologiques portant sur les marqueurs viraux utilisant les mêmes procédures que celles qui sont appliquées aux dons utilisés pour les produits sanguins transfusés. L'utilisation de collyre de sérum allogénique pose également certains problèmes liés à des préoccupations juridiques ou éthiques [156], et un consentement éclairé écrit

est requis dans de nombreuses législations. En France, il est indispensable d'informer le patient de la stratégie thérapeutique retenue et de consigner cette information dans son dossier médical.

SPÉCIFICITÉ DU COLLYRE DE SÉRUM ALLOGÉNIQUE

À L'ÉGARD DU RISQUE INFECTIEUX

Les donneurs de sang allogéniques qui donnent du sang en vue de la préparation de collyre de sérum doivent être dépistés à l'égard de contaminations virales ou bactériennes selon des normes identiques à celles du don du sang en général [157, 158]. Les principales infections transmises par transfusion associées au sérum allogénique sont le VIH et les virus VHB et VHC [159]. Les virus émergents, comme le virus du Nil occidental, le virus de la dengue, le virus du chikungunya, le virus Ebola et le virus Zika, peuvent également constituer une menace potentielle dans certains pays d'endémie notamment [160]. Cependant, les mesures de sécurité efficaces en place dans les établissements de transfusion sanguine limitent considérablement les risques de transmission virale [161]). Il faudra peut-être à l'avenir accorder une attention particulière aux conséquences pathologiques des risques de transmission d'autres virus véhiculés par le sang, tels que le virus de l'herpès simplex, qui pourrait entraîner des complications oculaires et affecter la vision [162].

Des méthodes d'inactivation photochimique des agents pathogènes sont utilisées pour le plasma transfusé et les concentrés plaquettaires [163, 164], mais elles ne sont pas l'option actuellement retenue pour l'inactivation d'agents pathogènes susceptibles d'être présents dans un sérum thérapeutique, bien que des études expérimentales aient montré leur applicabilité [165].

Dans la mesure où les concentrés plaquettaires peuvent être inactivés à l'aide d'un traitement autorisé, on pourrait imaginer que cela soit également possible pour le développement d'un collyre de sérum allogénique inactivé. Le traitement solvant-détergent (S/D), bien établi, déjà appliqué à une large gamme de préparations biopharmaceutiques et de produits plasmatiques [159], s'est avéré expérimentalement applicable au collyre de sérum de lapin [166]. Ce sérum, traité S/D, a été utilisé comme équivalent allogénique du collyre de sérum autologue pour traiter les lapins présentant un syndrome de l'œil sec. Cela soutient la possibilité d'utiliser la procédure S/D dans le cadre d'une préparation de collyre de sérum autologue comme pour un collyre de sérum humain allogénique.

À L'ÉGARD DES CRITÈRES IMMUNO-HÉMATOLOGIQUES

Lorsque le collyre de sérum est d'origine allogénique, des procédures doivent être théoriquement entreprises pour faire correspondre les groupes sanguins afin d'assurer la compatibilité antigénique ABO hémato-immunologique entre donneurs et receveurs.

Une option pourrait être de préparer le collyre de sérum autologue des donneurs du groupe AB (receveurs universels), mais la prévalence limitée du groupe AB dans la population caucasienne limite la disponibilité de cette source.

La réalité de cet impératif immuno-hématologique n'a pas été démontrée. Une préparation exempte de tout élément cellulaire permettrait de s'en affranchir.

- Un patient du groupe AB ne peut recevoir que du plasma de donneurs du groupe AB.
- Un patient du groupe A ne peut recevoir que du plasma de donneurs des groupes A, AB.
- Un patient du groupe B ne peut recevoir que du plasma de donneurs des groupes B, AB.
- Un patient du groupe O peut recevoir du plasma de donneurs des groupes O, A, B, AB.

QUAND UTILISER UN COLLYRE DE SÉRUM ALLOGÉNIQUE ?

L'utilisation de sérum allogénique provenant de donneurs sains a été introduite comme une alternative possible à l'utilisation du collyre de sérum autologue chez les patients présentant un accès veineux périphérique inaccessible ou qui utilisent des médicaments anticoagulants ou présentent un déficit en facteur de coagulation et une maladie hématologique.

Le collyre de sérum autologue préparé à partir du sang de malades peut avoir de nombreux inconvénients :

- l'utilisation de sérum autologue oblige à pratiquer des prélèvements de sang fréquents, ce qui peut être gênant pour les patients sous traitement prolongé [167] ;
- le sérum de patients atteints de syndrome de Gougerot-Sjögren et de maladie de rejet du greffon contre l'hôte (qui représentent deux des causes les plus fréquentes de syndrome de l'œil sec sévère) pourrait présenter des concentrations élevées de médiateurs pro-inflammatoires potentiellement délétères pour la surface oculaire ;
- diverses maladies sont associées à des altérations de la composition sérique avec, comme conséquence, des propriétés épithéliotrophiques significativement diminuées, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique [168] ou de polyarthrite rhumatoïde [169] ;
- certaines situations cliniques peuvent contre-indiquer un prélèvement sanguin de volume significatif : accidents vasculaires cérébraux, maladies cardiovasculaires, anémie, utilisation de médicaments anticoagulants, déficits en facteurs de coagulation, présence de médiateurs inflammatoires [170] ;
- les personnes âgées et les nouveau-nés sont deux catégories de population pour lesquelles le collyre de sérum autologue peut être indisponible ou difficile à produire, les patients pouvant présenter un accès veineux peu accessible ;
- des considérations culturelles peuvent également jouer un rôle préjudiciable. Des patients de nombreuses régions asiatiques, en particulier des personnes âgées chinoises et taïwanaises, croient qu'une ponction veineuse fréquente affaiblit les malades et les rend davantage sujets aux infections bactériennes [171].

Le collyre de sérum hétérologue ou allogénique fait donc l'objet de diverses recherches afin d'établir son efficacité dans le traitement d'une variété de troubles oculaires associés au syndrome de l'œil sec, notamment les troubles cornéens persistant de l'épithélium, les kératoconjonctivites, les manifestations oculaires chroniques du rejet du greffon contre l'hôte (GVHD), etc. En d'autres termes, certaines pathologies oculaires peuvent-elles réellement bénéficier d'un collyre de sérum préparé à partir d'une source allogénique plutôt qu'autologue ?

Bien que le collyre d'origine autologue soit toujours le produit le plus fréquemment préparé, un nombre croissant de centres dans le monde produisent un collyre de sérum à partir de donneurs de sang hétérologues – Taïwan [171], Royaume-Uni

[170], Corée du Sud [172], Danemark [173], Norvège [174], Pays-Bas [175], Espagne [176], Nouvelle-Zélande [177].

INDICATIONS ET RÉSULTATS CLINIQUES

SÉCHERESSE OCULAIRE IDIOPATHIQUE

L'utilisation du collyre de sérum allogénique chez des patients affectés par une sécheresse oculaire réfractaire au traitement standard a été étudiée grâce à une préparation de collyre de sérum allogénique utilisé pur (sérum non dilué dans du BSS® ou autre diluant) issue de don de sang des parents [171]. Près de la moitié des patients traités ont présenté une guérison complète en 2 semaines, celle-ci ayant été atteinte chez 63,9 % des patients en 4 semaines.

Un collyre de sérum allogénique à 20 % préparé à partir de sang de groupes ABO identiques chez des patients affectés par une sécheresse oculaire [173] montre une amélioration significative des symptômes et des signes dans le groupe « œil sec », alors qu'aucun changement significatif n'est observé dans un groupe de patients traités pour des défauts persistants de l'épithélium.

Une étude randomisée en double aveugle sur des patients avec syndrome sec a évalué comparativement par microscopie confocale l'effet sur le plexus nerveux sous-basal cornéen d'un traitement d'un mois avec, d'une part, le sérum de sang périphérique de donneur adulte et, d'autre part, le sérum de sang de cordon ombilical [178]. Les deux traitements ont considérablement amélioré les paramètres du plexus nerveux sous-basal cornéen, avec une supériorité pour le collyre de sérum de sang de cordon.

SÉCHERESSE OCULAIRE EN LIEN AVEC UNE MALADIE DE REJET DU GREFFON CONTRE L'HÔTE (GVHD)

L'efficacité du collyre de sérum allogénique a été évaluée chez des patients atteints de sécheresse oculaire liée aux manifestations oculaires chroniques du rejet du greffon contre l'hôte. En particulier, après 4 semaines de traitement avec un collyre de sérum allogénique à 20 % provenant de donneurs sains, une diminution significative du score des symptômes, de l'osmolalité des larmes, des taches cornéennes et du score de rupture du film lacrymal a été notée [179]. En outre, une autre étude a rapporté une amélioration significative des symptômes et des paramètres de la surface oculaire chez 2 patients atteints de GVHD, traités par un collyre de sérum allogénique à 20 % [180].

Préparations à base de plasma riche en plaquettes

Depuis la première utilisation du sérum autologue en 1975, une grande diversité d'options thérapeutiques est née de la meilleure connaissance des propriétés de certaines préparations réalisée à partir du sang.

Parmi celles-ci, le plasma riche en plaquettes (PRP) présente une concentration élevée de facteurs de croissance essentiels et de molécules d'adhésion cellulaire. Il est obtenu en concentrant les plaquettes dans un petit volume de plasma. Il a été appliqué sous forme de collyres pour faciliter la cicatrisation des plaies en améliorant le processus physiologique sur le site d'une lésion [181]. Toutefois, trop peu d'études sont disponibles pour proposer une évaluation de l'intérêt de ce type de préparation.

Préparations issues du sang de cordon

Une revue complète a été proposée par Giannaccare et al. [182]. Des cellules souches ont été utilisées dans des thérapies de remplacement cellulaire dans diverses pathologies oculaires (allant de la cicatrice cornéenne à la dégénérescence du nerf optique) traditionnellement caractérisées par de mauvais résultats lorsqu'elles sont traitées avec des thérapies conventionnelles [183–185].

CELLULES SOUCHES

La question de l'utilisation des cellules souches en ophtalmologie est largement développée dans le chapitre relatif aux thérapies cellulaires (voir chapitre 35). Le présent paragraphe n'a d'autre objectif que de replacer l'apport des cellules souches dans l'ensemble des produits thérapeutiques issus du sang.

En médecine, la principale application clinique du sang de cordon est la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (CSH) pour le traitement d'une variété de troubles hématologiques. Mais, en plus d'être une source incomparable de CSH, le sang de cordon est également la source d'autres cellules avec des capacités de prolifération et de différenciation étendues. Celles-ci comprennent des cellules stromales mésenchymateuses, capables de produire des cellules des lignées ostéogéniques, adipogènes et chondrogéniques, et des cellules souches somatiques qui expriment certaines caractéristiques des cellules souches embryonnaires pluripotentes.

Les cellules souches sont des cellules indifférenciées qui sont définies par leur capacité de s'autorenouveler et de se différencier en cellules matures.

Ainsi, une thérapie de remplacement cellulaire a été proposée comme un traitement alternatif viable pour diverses pathologies rétiniennes, en particulier la dystrophie maculaire héréditaire (maladie de Stargardt), la rétinite pigmentaire et la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Un traitement efficace de la DMLA revêt une importance particulière car il s'agit d'une des principales causes de perte de vision irréversible chez les personnes âgées. Bien que la pathogenèse de la DMLA ne soit pas encore complètement élucidée, il existe de plus en plus de preuves de l'implication des cellules de l'épithélium pigmentaire (EP), qui sont connues pour jouer un rôle clé dans la promotion et le soutien de la survie des cellules photoréceptrices.

Des recherches ont été menées pour savoir si le traitement avec des cellules issues du sang ombilical permettait de préserver les photorécepteurs et la connectivité synaptique sur un modèle de dégénérescence rétinienne chez le rat [186]. La transplantation sous-rétinienne de cellules dérivées de tissu ombilical a permis de sauver la fonction visuelle en préservant la connectivité synaptique rétinienne et en atténuant la réactivité gliale. Des injections multiples ont renforcé ces effets, confirmant ainsi l'application thérapeutique potentielle de ces cellules dans le cadre de la dégénérescence rétinienne humaine.

Plusieurs études ont depuis été menées pour évaluer l'efficacité de la thérapie à base de sang de cordon dans le traitement

des lésions du nerf optique de diverses étiologies. Une augmentation des taux de survie des axones et une diminution de l'apoptose des cellules ganglionnaires dans un modèle de lésion par écrasement du nerf optique après une seule injection intravitréenne a été mesurée [183]. Les effets positifs du traitement par le sang de cordon sur les propriétés biomécaniques du nerf optique ont été soulignés [185, 187]. En outre, les avantages thérapeutiques potentiels des cellules souches mésenchymateuses dérivées du sang de cordon, transplantées par voie intravitréenne dans un modèle animal d'hypertension intraoculaire, facteur de risque pour l'apparition et la progression des lésions du nerf optique glaucomateux, ont fait l'objet de divers travaux [188].

La transplantation a révélé un effet neuroprotecteur qui pourrait être lié à la sécrétion de facteurs trophiques tels que le BDNF et le facteur neurotrophique dérivé des cellules gliales [188]. De nombreuses études ont été publiées sur l'utilisation de sang de cordon ombilical dans la pratique ophtalmique.

COLLYRE DE SÉRUM DE SANG DE CORDON

COMPOSITION DU SÉRUM DE SANG DE CORDON

Lorsqu'on compare les concentrations des facteurs de croissance dans le sang maternel et dans le sang de cordon de nouveau-né, on observe que les niveaux d'EGF, de VEGF et de TGF-β sont plus élevés dans tous les échantillons de sang de cordon que dans le sang périphérique correspondant, alors que les niveaux d'IGF-1 sont significativement plus élevés dans le sang maternel par rapport au sang de cordon [189]. Les données sont résumées dans le tableau 36-5.

La base pharmacologique de l'administration d'un collyre de sérum de sang de cordon à la surface de l'œil est identique à celle l'administration d'un collyre du sérum de sang périphérique. À l'instar du collyre de sérum autologue, son efficacité est supérieure aux traitements lubrifiants conventionnels, notamment grâce à la présence de facteurs de croissance, essentiels à la cicatrisation cornéenne. Il n'est cependant pas possible d'affirmer que le surplus de facteurs de croissance dans le sérum de sang de cordon soit un argument déterminant et suffisant pour affirmer que son emploi est préférable à celui de sérum de sang périphérique. Seule une intuition assoit ce raisonnement et seules des données provenant de modèles in vitro le suggèrent [190].

Le collyre de sérum de sang de cordon peut présenter quelques inconvénients, comme le risque d'antigénicité (risque plus théorique que réel) et de transmission sanguine de maladies infectieuses.

En pratique, le fait de délivrer, au niveau d'une lésion tissulaire, une quantité accrue de facteurs de croissance n'est pas obligatoirement relié à une amélioration de la qualité de la cicatrisation. Le « plus » n'est pas automatiquement un « mieux », ainsi que le démontrent quelques données de pharmacologie expérimentale [190]. L'EGF est, par exemple, un puissant mitogène pour l'épithélium cellulaire de la glande lacrymale à des concentrations dans les larmes allant de 0,7 à 9,7 ng/ml [191, 192]. In vitro, l'EGF augmente la prolifération cellulaire de manière dose-dépendante à une concentration supérieure à 0,1 ng/ml [193]. In vivo, il a été rapporté que l'application topique d'EGF à des concentrations allant de 10 à 20 µg/ml pouvait améliorer la cicatrisation cornéenne [194]. Cependant, dans d'autres études, des concentrations dépassant 10 ng/ml diminuent la prolifération cellulaire [195].

VARIABILITÉ DE LA COMPOSITION DU SÉRUM DE SANG DE CORDON

- Aucune corrélation statistiquement significative n'a été retrouvée entre la multiparité, le sexe néonatal, le mode d'accouchement et la concentration des facteurs de croissance.
- Une forte corrélation a été démontrée entre les concentrations d'EGF et celles de TGF-β dans sérum de sang de cordon alors qu'aucune corrélation n'est retrouvée dans sérum de sang maternel.
- Il existe une corrélation modérée entre la concentration d'EGF dans le sang de cordon et celle qui est mesurée dans le sang périphérique de la mère.
- On observe une corrélation modérée entre la durée du travail et les concentrations d'EGF tant dans le sang de cordon que dans le sang périphérique.
- La concentration d'EGF dans le sang de cordon montre une faible corrélation avec l'âge de la mère.
- La numération des cellules CD_{34}^{+} semble être corrélée à la concentration d'EGF.
- La numération des plaquettes dans le sang de cordon et dans le sang maternel n'est pas corrélée avec la concentration des facteurs de croissance.

Tableau 36-5 – Concentrations* de divers facteurs de croissance selon la source biologique.

Facteur de croissance	Source	Médiane	Valeur minimale	Valeur maximale	Stat. (p)
EGF	Sang de cordon	1254,4	516,8	2824,0	< 0,0001
	Sang maternel	646,0	283,8	1754,0	
IGF-1	Sang de cordon	53,5	40,3	81,2	< 0,0001
	Sang maternel	159,9	76,7	352,0	
TGF-β	Sang de cordon	51,3	30,2	75,1	< 0,0001
	Sang maternel	38,4	19,8	52,8	
VEGF	Sang de cordon	686,8	31,9	1856,0	< 0,0001
	Sang maternel	30,0	21,0	35,0	

* Les concentrations sont exprimées en pg/ml, à l'exception du TGF-β (µg/ml).

PRÉPARATION DU COLLYRE DE SÉRUM DE SANG DE CORDON

Au préalable, le statut virologique de la mère ayant accepté le don de sang de cordon doit avoir été exploré avec les mêmes exigences que celles déjà décrites pour les sérums autologue ou allogénique. Ainsi, des examens de laboratoire sont effectués à 8 semaines de gestation pour vérifier l'absence de réponse immunitaire au VIH, aux virus de l'hépatite C (VHC) et B (VHB), à la syphilis, à la rubéole et à la toxoplasmose.

Le sang du cordon ombilical est prélevé dans la veine ombilicale du placenta après la naissance de l'enfant. Le volume de prélèvement de sang de cordon peut varier de 60 ml à 120 ml. La fraction sérique représente généralement environ 40 % du volume. Le sang est laissé à décanter (coagulation spontanée) à température ambiante et centrifugé pour séparer la fraction sérique de la fraction cellulaire.

Les échantillons font l'objet d'analyse microbiologique pour écarter toute contamination bactérienne et fongique et assurer la stérilité du produit fini. La validation biologique comprend la recherche du VIH et du VHC (test anticorps et détection du génome viral), du VHB (test antigène HBs et test anticorps anti-HBc), des virus HTLV-I/II, de la syphilis ainsi que la détection du génome viral du CMV, des HSV-1 et 2, et du SARS-CoV-2. Des dosages spécifiques liés à l'usage ophtalmique sont réalisés : vitamine A, EGF, VEGF, PDGF, FGF, NGF, TGF-α, TGF-β 1,2,3 et IL-13, IL-6, IL-10, IL-4, IL-1B.

La fraction sérique est diluée à 20 % au moyen d'une solution saline équilibrée (BSS®) et répartie dans des flacons compte-gouttes de 5 à 10 ml, ou des ampoules unidoses de 1,5 à 3 ml, en utilisant des techniques aseptiques dans un environnement de salle blanche.

Les flacons ou monodoses de collyre de sérum de sang de cordon sont ensuite congelés :

- à –80 °C pour un stockage de 24 mois au maximum ;
- à –25 °C pendant 6 mois au maximum ;
- à –18 °C pendant 2 mois ;
- entre 2 et 8 °C pendant 7 à 10 jours au maximum.

Après le prélèvement nécessaire pour le contrôle de stérilité et une dilution à 20 %, environ 20 à 40 flacons de sérum peuvent être produits à partir d'un seul prélèvement de sang de cordon. Comme il n'y a pas de conservateurs, les flacons doivent être conservés congelés.

La posologie du collyre sérum de sang de cordon consiste à administrer 1 à 2 gouttes, jusqu'à 4 à 5 fois par jour, pendant 4 à 6 semaines. Le collyre peut être utilisé au long cours chez les patients qui présentent un syndrome sec sévère. Le traitement peut alterner entre les larmes artificielles et le sérum de sang de cordon comme le médecin le juge opportun.

INDICATIONS DU SÉRUM DE SANG DE CORDON

Les liquides biologiques sont utilisés comme substitut aux larmes naturelles, déficitaires en cas de syndrome sec, dans le but de fournir des substances épithéliotrophes telles que les facteurs de croissance.

Le collyre de sérum de sang de cordon est un médicament qui favorise la cicatrisation de la cornée en cas de lésions épithéliales sévères. Il paraît offrir plusieurs avantages par rapport aux autres préparations d'origine sanguine, y compris quant à ses concentrations en facteurs de croissance, essentiels à la bonne cicatrisation cornéenne.

Le sérum de sang de cordon est utilisé dans le cadre de maladies de la surface oculaire et offre des résultats satisfaisants en termes d'efficacité et de sécurité [196]. C'est l'équipe de Kyung Chul Yoon, du département d'ophtalmologie de Gwangju (Corée du Sud), qui a été parmi les initiateurs de cette technique dans la prise en charge de plusieurs troubles de la surface oculaire, tels que la sécheresse oculaire avec ou sans syndrome de Gougerot-Sjögren, les manifestations oculaires de la GVHD, les défauts épithéliaux persistants, les kératites neurotrophiques et des lésions chimiques oculaires accidentelles [197].

Le collyre de sérum de sang de cordon a été administré 6 à 10 fois par jour sur des périodes allant de 2 à 6 mois. Les patients traités ont montré un taux de guérison épithéliale plus rapide, une amélioration des symptômes, une augmentation de la densité des cellules en gobelet et de la sensibilité cornéenne par rapport aux sujets témoins. Il faut souligner, en particulier, que les patients atteints de kératite neurotrophique ont connu un taux de guérison de 100 % après environ un mois de traitement [198].

En outre, une amélioration significative des épithéliopathies cornéennes (ce qui a été confirmé par une diminution du score de coloration d'Oxford) et une augmentation du nombre de terminaisons nerveuses avec une amélioration de la morphologie et une plus faible tortuosité ont été rapportées [199].

Un essai clinique croisé randomisé a comparé l'efficacité du collyre de sérum de sang de cordon et celle du collyre de sérum sanguin périphérique dans le traitement de la sécheresse oculaire sévère. Dans l'ensemble, les signes se sont améliorés après l'un ou l'autre traitement, mais le traitement par le collyre de sérum de sang de cordon s'est avéré supérieur en termes d'amélioration des symptômes subjectifs et de réduction des lésions cornéennes [200].

Cependant, les auteurs ont déclaré que l'amélioration observée chez ces patients glaucomateux nécessite une confirmation.

Récemment, une présélection du sérum de sang de cordon a été proposée avec une concentration optimale d'EGF en collectant des échantillons de sang ombilical de mères jeunes (moins de 30 ans), ayant une numération élevée de CD_{34}^{+} ($0{,}05 \times 10^{6}$/ml) et dont le sang de cordon était recueilli après un travail prolongé (plus de 6 heures) [201].

La même approche pourrait être appliquée aux autres facteurs de croissance qui jouent un rôle central dans l'homéostasie de la surface oculaire (par exemple le NGF).

L'administration du collyre de sérum de sang de cordon respecte une fréquence et une durée de traitement dépendant des circonstances individuelles et n'est pas, à ce jour, régie par des lignes directrices fondées sur des preuves.

ÉCUEILS RELATIFS À L'UTILISATION DU COLLYRE DE SÉRUM DE SANG DE CORDON

Risque infectieux

Le principal inconvénient des collyres à sérum allogénique (périphérique ou de cordon) est le risque de transmission d'infections ; il est donc essentiel de produire le sérum selon les bonnes pratiques de préparation.

Risque immuno-hématologique

Il existe des théories controversées concernant la nécessité d'une correspondance ABO entre la mère qui accepte le don du sang de cordon et le patient receveur d'un collyre préparé à partir du sérum correspondant. D'une part, on sait que le sérum contient des niveaux élevés d'antigènes ABO qui pourraient agir comme et déclencher une réaction médiée par un complexe immun. D'autre part, l'utilisation clinique sporadique de collyres ABO non appariés n'a pas été associée à une hypersensibilité manifeste médiée par un tel complexe immunitaire.

L'administration du collyre de sérum de sang de cordon entraîne peu d'effets indésirables oculaires, car le sérum a une

immunogénicité réduite. Les titres d'anticorps IgM et IgG sont faibles et les anticorps anti-A et anti-B sont absents ou faiblement détectables dans le sérum. L'œil est également un site immunitaire privilégié, avec une faible immunogénicité en surface. Bien sûr, le collyre de sérum de sang de cordon ne contient aucun agent de conservation, ce qui minimise le risque de réaction toxique ou allergique dans l'œil.

COMMERCIALISATION

Une firme sud-africaine commercialise une préparation de collyre de sérum de sang de cordon, OptiSerum® (Placelta). Ce médicament est présenté comme :

- ayant démontré son efficacité dans le traitement des troubles de la surface oculaire ;
- contenant de nombreux facteurs de croissance nécessaires pour le renouvellement de l'épithélium ;
- possédant un effet bactériostatique dû aux agents antibactériens tels que les IgG, le lysozyme et le complément ;
- ne contenant aucun conservateur ;
- ne conférant aucune immunogénicité, donc particulièrement utile chez les patients atteints de maladies auto-immunes et/ou de santé précaire ;
- se révélant plus efficace que le collyre de sérum autologue dans les troubles de l'épithélium de guérison, en raison de concentrations plus élevées de facteurs de croissance.

ORIENTATIONS FUTURES

Le tissu du cordon ombilical est une source majeure de cellules souches, qui peuvent être utilisées efficacement pour traiter plusieurs troubles oculaires. Les stratégies thérapeutiques fondées sur les cellules souches dépendent non seulement de la synthèse des facteurs trophiques et de croissance, mais également de l'application de cellules souches mésenchymateuses et épithéliales avec des propriétés anti-inflammatoires et immunitaires privilégiées, car elles peuvent remplacer les tissus endommagés en se différenciant en cellules rétiniennes, épithéliales, stromales ou endothéliales. Plusieurs études ont évalué l'utilisation de cellules de cordon dans des modèles expérimentaux de lésions rétiniennes et cornéennes induites, mais il n'y a toujours pas de données sur son application chez l'homme [202].

Un renforcement des preuves de l'intérêt de l'utilisation d'un collyre de sérum de sang de cordon pour le traitement des maladies de la surface oculaire paraît nécessaire.

Des recherches supplémentaires sont également nécessaires quant à la formulation optimale :

- Quel est le meilleur excipient ?
- Quelle est la dilution appropriée : 20 %, 50 %, 100 % ?
- Quelle est la durée du traitement : un ou plusieurs mois ?
- Quel peut être le calendrier des cycles de traitement fixes ou individualisés en fonction de chaque cas clinique ?

Enfin, il faut promouvoir le développement et la validation d'outils spécifiques pour la définition des critères cliniques d'amélioration ou de guérison des maladies oculaires traitées, tels que rapportés par les patients ou objectivés par les médecins.

Conclusion

Les collyres produits à partir du sérum permettent de fournir à la fois la lubrification des tissus externes de l'œil et les éléments nutritifs utiles à la préservation de l'épithélium cornéen ou à la restauration de son intégrité. Ils contiennent d'importants composants des larmes naturelles, y compris une grande variété de facteurs de croissance, de vitamines et d'immunoglobulines.

Le collyre de sérum autologue a d'abord été appliqué au traitement de la sécheresse oculaire et s'est avéré plus tard efficace pour le traitement de nombreux syndromes secs de diverses origines, immunitaires, mécaniques, chirurgicales, etc.

Les principaux avantages de l'utilisation des collyres de sérum obtenues auprès de donneurs tels que le collyre de sérum de sang de cordon sont liés à l'élimination des cytokines pro-inflammatoires et des auto-anticorps présents dans le sérum des patients souffrant de sécheresse oculaire causée par des maladies systémiques (par exemple syndrome de Gougerot-Sjögren et manifestations oculaires de la GVHD), dans la mesure où ces cytokines pro-inflammatoires et les auto-anticorps peuvent causer des dommages s'ils sont appliqués sur la surface oculaire. Cet aspect devrait théoriquement décourager l'utilisation de collyre de sérum autologue chez ces patients, qui représentent un pourcentage significatif des cas de sécheresse oculaire sévère.

D'autres avantages des préparations allogéniques comprennent la possibilité d'utiliser ces produits chez des patients ayant un accès veineux médiocre, une anémie, des troubles de la coagulation, et la possibilité de créer un pool avec le contenu souhaité de chaque facteur de croissance. En fait, il existe une grande variabilité interindividuelle de la teneur en facteurs de croissance, que l'on pense être la conséquence d'une combinaison de facteurs génétiques, cliniques et pharmacologiques.

Afin de réduire la variabilité des constituants biologiques du sérum, la mise en commun des échantillons de sérum provenant de plusieurs donneurs peut être mise en œuvre pour obtenir des produits sériques contenant les niveaux requis des principaux constituants recherchés. Cela peut être réalisé en laboratoire en mesurant, dans le sérum, la concentration des facteurs de croissance, mais une telle procédure est, bien sûr, coûteuse. Le collyre de sérum allogénique est une alternative qu'il conviendra sans doute de développer dans l'avenir compte tenu de la particularité des patients candidats au traitement par le sérum autologue : personnes âgées ou fragiles.

Enfin, le collyre de sérum de sang de cordon, en raison de sa richesse particulière en facteurs de croissance, est probablement une préparation de qualité supérieure, mais des essais cliniques comparatifs doivent confirmer cette affirmation. De ce point de vue, il semble indispensable d'évaluer l'impact des procédés de fabrication (temps et durée de centrifugation du sang en particulier) sur le contenu des préparations et donc l'efficacité du traitement.

Le chapitre des préparations ophtalmiques à base de produits sanguins est prometteur dans de nombreux secteurs de la pathologie cornéoconjonctivale. Seul le développement de la pharmacologie des facteurs de croissance au niveau des tissus oculaire pourrait remettre en cause l'utilité de ces traitements par la mise sur le marché de collyres utilisant comme matière première un ou plusieurs de ces facteurs de croissance. Il faut toutefois reconnaître que la difficulté pour une utilisation élargie de ces préparations est leur disponibilité restreinte à certains services spécialisés.

BIBLIOGRAPHIE

Les références peuvent être consultées en ligne à l'adresse suivante : http://www.em-consulte.com/e-complement/477020.

Bibliographie

36.1. Cornée humaine (et milieux de conservation)

[1] Rapport de l'Agence de la biomédecine, 2020.
[2] Boisjoly HM, Tourigny R, Bazin R, et al. Risk factors of corneal graft failure. Ophthalmology 1993;100(11):1728–35.
[3] Gain P, Thuret G, Chiquet C, et al. Cornea procurement from very old donors : post organ culture cornea outcome and recipient graft outcome. Br J Ophthalmol 2002;86(4):404–11.
[4] Price FW, Whitson WE, Johns S, Gonzales JS. Risk factors for corneal graft failure. J Refract Surg Thorofare NJ 1995 1996;12(1):134–43. discussion 143-7.
[5] Cornea Donor Study Investigator Group, gal RL, Dontchev M, Beck RW, Mannis MJ, et al. The effect of donor age on corneal transplantation outcome results of the cornea donor study. Ophthalmology 2008;115(4). 620-6.e6.
[6] Cornea Donor Study Investigator Group, Lass JH, Gal RL, Dontchev M, Beck RW, Kollman C, et al. Donor age and corneal endothelial cell loss 5 years after successful corneal transplantation. Specular microscopy ancillary study results. Ophthalmology 2008;115(4):627–632.e8.
[7] Gain P, Jullienne R, He Z, et al. Global survey of corneal transplantation and eye banking. JAMA Ophthalmol 2016;134(2):167–73.
[8] McCarey BE, Kaufman HE. Improved corneal storage. Invest Ophthalmol 1974;13(3):165–73.
[9] Albon J, Tullo AB, Aktar S, Boulton ME. Apoptosis in the endothelium of human corneas for transplantation. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000;41(10):2887–93.
[10] Gain P, Thuret G, Chiquet C, et al. Value of two mortality assessment techniques for organ cultured corneal endothelium : trypan blue versus TUNEL technique. Br J Ophthalmol 2002;86(3):306–10.
[11] Thuret G, Chiquet C, Bernal F, et al. Prospective, randomized clinical and endothelial evaluation of 2 storage times for cornea donor tissue in organ culture at 31 degrees C. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960 2003;121(4):442–50.
[12] Borderie VM, Baudrimont M, Lopez M, et al. Evaluation of the deswelling period in dextran-containing medium after corneal organ culture. Cornea 1997;16(2):215–23.
[13] Thuret G, Manissolle C, Campos-Guyotat L, et al. Animal compound-free medium and poloxamer for human corneal organ culture and deswelling. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005;46(3):816–22.
[14] Zhao M, Thuret G, Piselli S, et al. Use of poloxamers for deswelling of organ-cultured corneas. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008;49(2):550–9.
[15] Zanetti E, Bruni A, Mucignat G, et al. Bacterial contamination of human organ-cultured corneas. Cornea 2005;24(5):603–7.
[16] Thuret G, Carricajo A, Chiquet C, et al. Sensitivity and rapidity of blood culture bottles in the detection of cornea organ culture media contamination by bacteria and fungi. Br J Ophthalmol 2002;86(12):1422–7.
[17] Thuret G, Carricajo A, Vautrin AC, et al. Efficiency of blood culture bottles for the fungal sterility testing of corneal organ culture media. Br J Ophthalmol 2005;89(5):586–90.
[18] Delbosc B, Hervé P, Carbillet JP, Montard M. Proposal for a medium for short-term preservation of human cornea. Bull Soc Ophtalmol Fr 1983;83(2):217–9.
[19] Piquot X, Delbosc B, Herve P, et al. Preservation of human corneas in organ culture : results of a feasibility clinical protocol. Bull Soc Ophtalmol Fr 1990;90(4):429–32.
[20] Frueh BE, Böhnke M. Prospective, randomized clinical evaluation of Optisol vs organ culture corneal storage media. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960 2000;118(6):757–60.
[21] Delbosc B, Naegelen J, Herve P, et al. Preservation of human corneas in an enriched culture medium at +37 degrees Centigrade : histological and biochemical analyses. J Fr Ophtalmol 1987;10(10):547–9. 551-5.
[22] Borderie V, Sabolic V, Touzeau O, et al. Screening human donor corneas during organ culture for the presence of guttae. Br J Ophthalmol 2001;85(3):272–6.
[23] Sperling S. Evaluation of the endothelium of human donor corneas by induced dilation of intercellular spaces and trypan blue. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1986;224(5):428–34.
[24] Gain P, Thuret G, Kodjikian L, et al. Automated tri-image analysis of stored corneal endothelium. Br J Ophthalmol 2002;86(7):801–8.
[25] Deb-Joardar N, Thuret G, Gavet Y, et al. Reproducibility of endothelial assessment during corneal organ culture : comparison of a computer-assisted analyzer with manual methods. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007;48(5):2062–7.
[26] Flury M, He Z, Campolmi N, et al. Fabrication of optical mosaics mimicking human corneal endothelium for the training and assessment of eye bank technicians. Opt Lett 2012;37(1):22–4.
[27] Nejepinska J, Juklova K, Jirsova K. Organ culture, but not hypothermic storage, facilitates the repair of the corneal endothelium following mechanical damage. Acta Ophthalmol (Copenh) 2010;88(4):413–9.
[28] Borderie VM, Laroche L. Microbiologic study of organ-cultured donor corneas. Transplantation 1998;66(1):120–3.
[29] Gain P, Thuret G, Chiquet C, et al. Use of a pair of blood culture bottles for sterility testing of corneal organ culture media. Br J Ophthalmol 2001;85(10):1158–62.
[30] Hermel M, Salla S, Hamsley N, et al. Detection of contamination during organ culture of the human cornea. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol 2010;248(1):117–26.
[31] Utheim TP, Raeder S, Utheim ØA, et al. Sterility control and long-term eye-bank storage of cultured human limbal epithelial cells for transplantation. Br J Ophthalmol 2009;93(7):980–3.
[32] McCarey BE, Edelhauser HF, Van Horn DL. Functional and structural changes in the corneal edothelium during in vitro perfusion. Invest Ophthalmol 1973;12(6):410–7.
[33] Zhao B, Cooper LJ, Brahma A, et al. Development of a three-dimensional organ culture model for corneal wound healing and corneal transplantation. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006;47(7):2840–6.
[34] Brunette I, Nelson LR, Bourne WM. A system for long-term corneal perfusion. Invest Ophthalmol Vis Sci 1989;30(8):1813–22.
[35] Thiel MA, Morlet N, Schulz D, et al. A simple corneal perfusion chamber for drug penetration and toxicity studies. Br J Ophthalmol 2001;85(4):450–3.
[36] Tanelian DL, Bisla K. A new in vitro corneal preparation to study epithelial wound healing. Invest Ophthalmol Vis Sci 1992;33(11):3024–8.
[37] Garcin T, Gauthier AS, Crouzet E, et al. Innovative corneal active storage machine for long-term eye banking. Am J Transplant 2019;19(6):1641–51.
[38] Garcin T, Gauthier AS, Crouzet E, et al. Three-month storage of human corneas in an active storage machine. Transplantation 2020;104(6):1159–65.

36.2. Greffes de membranes amniotiques : préparation, conservation et indications en ophtalmologie

[39] De Rötth A. Plastic repair of conjonctival defects with fetal membrane. Arch Ophthalmol 1940;23:522–5.
[40] Kim JC, Tseng SC. Transplantation of preserved human amniotic membrane for surface reconstruction in severely damaged rabbit corneas. Cornea 1995;14:473–84.
[41] Lee SH, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation for persistent epithelial defects with ulceration. Am J Ophthalmol 1997;123:303–12.
[42] Shimazaki J, Yang HY, Tsubota K. Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction in patients with chemical and thermal burns. Ophthalmology 1997;104:2068–76.
[43] Franck O, Descargues G, Menguy E, et al. Technique of harvesting and preparation of amniotic membranes. J Fr Ophtalmol 2000;23:729–34.
[44] Muraine M, Descargues G, Franck O, et al. La greffe de membrane amniotique dans les pathologies oculaires de surface. J Fr Ophtalmol 2001;24:798–812.
[45] Güell J, Gris O, Manero F, et al. Indications for and uses of amniotic membrane. In: Krachmer J, Mannis M, Holland E, editors. Cornea. St Louis: Mosby-Elsevier; 2011.
[46] Walkden A. Amniotic membrane transplantation inophthalmology : an updated perspective. Clin Ophthalmol 2020;14:2057–72.

[47] Dadkhah Tehrani F, Firouzeh A, Shabani I, Shabani A. A review on modifications of amniotic membrane for biomedical applications. Front Bioeng. Biotechnol 2021;8.
[48] Nazari Hashemi P, Chaventre F, Bisson A, et al. Mapping of proteomic profile and effect of the spongy layer in the human amniotic membrane. Cell Tissue Bank 2020;21:329–38.
[49] Jirsova K, Jones GLA. Amniotic membrane in ophthalmology : properties, preparation, storage and indications for grafting-a review. Cell Tissue Bank 2017;18:193–204.
[50] Allen CL, Clare G, Stewart EA, et al. Augmented dried versus cryopreserved amniotic membrane as an ocular surface dressing. PLoSOne 2013;8, e78441.
[51] Paolin A, Trojan D, Leonardi A, et al. Cytokine expression and ultrastructural alterations in fresh-frozen, freeze-dried and γ-irradiated human amniotic membranes. Cell Tissue Bank 2016;17:399–406.
[52] Connon CJ, Doutch J, Chen B, et al. The variation in transparency of amniotic membrane used in ocular surface regeneration. Br J Ophthalmol 2010;94:1057–61.
[53] Chuck RS, Graff JM, Bryant MR, Sweet PM. Biomechanical characterization of human amniotic membrane preparations for ocular surface reconstruction. Ophthalmic Res 2004;36:341–8.
[54] Vasseneix C, Toubeau D, Brasseur G, Muraine M. Prise en charge chirurgicale des perforations cornéennes non traumatiques : étude rétrospective sur 8 ans. J Fr Ophtalmol 2006;29:751–62.
[55] Kheirkhah A, Casas V, Raju VK, Tseng SC. Sutureless amniotic membrane transplantation for partial limbal stem cell deficiency. Am J Ophthalmol 2008;145:787–94.
[56] Mimouni M, Trinh T, Sorkin N, et al. Sutureless dehydrated amniotic membrane for persistent epithelial defects. Eur J Ophthalmol 2021. 11206721211011354.
[57] Memmi B, Leveziel L, Knoeri J, et al. Freeze-dried versus cryopreserved amniotic membranes in corneal ulcers treated by overlay transplantation : a case-control study. Cornea 2021.
[58] Anderson DF, Ellies P, Pires RT, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation for partial limbal stem cell deficiency. Br J Ophthalmol 2001;85:567–75.
[59] Clearfield E, Muthappan V, Wang X, Kuo IC. Conjunctival autograft for pterygium. Cochrane Database Syst Rev 2016;2:Cd011349.
[60] Budenz DL, Barton K, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation for repair of leaking glaucoma filtering blebs. Am J Ophthalmol 2000;130:580–8.
[61] Wang X, Khan R, Coleman A. Device-modified trabeculectomy for glaucoma. Cochrane Database Syst Rev 2015;12:Cd010472.
[62] Eslani M, Baradaran-Rafii A, Cheung AY, et al. Amniotic membrane transplantation in acute severe ocular chemical injury : a randomized clinical trial. Am J Ophthalmol 2019;199:209–15.
[63] Sharma N, Singh D, Maharana PK, et al. Comparison of amniotic membrane transplantation and umbilical cord serum in acute ocular chemical burns : a randomized controlled trial. Am J Ophthalmol 2016;168:157–63.
[64] Thorel D, Ingen-Housz-Oro S, Royer G, et al. Management of ocular involvement in the acute phase of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis : french national audit of practices, literature review, and consensus agreement. Orphanet J Rare Dis 2020;15:259.
[65] Chen Z, Lao HY, Liang L. Update on the application of amniotic membrane in immune-related ocular surface diseases. Taiwan J Ophthalmol 2021;11:132–40.
[66] Ting DSJ, Henein C, Said DG, Dua HS. Amniotic membrane transplantation for infectious keratitis : a systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2021;11:13007.
[67] Shi W, Chen M, Xie L. Amniotic membrane transplantation combined with antiviral and steroid therapy for herpes necrotizing stromal keratitis. Ophthalmology 2007;114:1476–81.
[68] Caporossi T, Tartaro R, Bacherini D, et al. Applications of the amniotic membrane in vitreoretinal surgery. J Clin Med 2020;9.

36.3. Préparations ophtalmiques à base de produits sanguins

[69] Ralph RA, Doane MG, Dohlman CH. Clinical experience with a mobile ocular perfusion pump. Arch Ophthalmol 1975;93(10):1039–43.
[70] Sjögren HS. Zur kenntnis der keratoconjunctivitis sicca (keratitis folliforms bei hypojunktion der tramemdrusen). Acta Ophthalmol (Copen) 1933;11:1–151.
[71] De Roeth A. Lacrimation in normal eyes. Arch Ophthalmol 1953;49(2):185–9.
[72] Lemp MA. Report of the National Eye Institute/industry workshop on the clinical trials in dry eyes. CLAO J 1995;21(4):221–32.
[73] Dry Eye Workshop. The definition and classification of dry eye disease : report of the definition and classification subcommittee of the International Dry Eye Workshop. Ocul Surf 2007;5(2):75–92.
[74] Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOSDEWSII definition and classification report. Ocul Surf 2017;15:276–83.
[75] Geerling G, Maclennan S, Hartwig D. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. Br J Ophthalmol 2004;88:1467–74.
[76] Drew V, Tseng C, Seghatchian J, et al. Reflections on dry eye syndrome treatment : Therapeutic role of blood products. Front Med 2018;5:33.
[77] Higuchi A. Autologous serum and serum components. Invest Ophthalmol Vis Sci 2018;59. DES121-9.
[78] Klenkler B, Sheardown H, Jones L. Growth factors in the tear film : role in tissue maintenance, wound healing, and ocular pathology. Ocul Surf 2007;5:228–39.
[79] Mandic JJ, Kozmar A, Kusacic-Kuna S, et al. The levels of 12 cytokines and growth factors in tears : Hyperthyreosis vs euthyreosis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2018;256:845–52.
[80] Nurden AT. The biology of the platelet with special reference to inflammation, wound healing and immunity. Front Biosci 2018;23:726–51.
[81] Tsubota K, Goto E, Fujita H, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjögren's syndrome. Br J Ophthalmol 1999;83:390–5.
[82] Geerling G, Daniels JT, Dart JK, et al. Toxicity of natural tear substitutes in a fully defined culture model of human corneal epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001;42:948–56.
[83] Geerling G, Sieg P, Go Bastian, et al. Transplantation of the autologous submandibular gland for most severe cases of keratoconjunctivitis sicca. Ophthalmology 1998;105:327–35.
[84] Goto E, Shimmura S, Shimazaki J, et al. Treatment of superior limbic keratoconjunctivitis by application of autologous serum. Cornea 2001;20:807–10.
[85] Tsubota K, Goto E, Shimmura S, et al. Treatment of persistent corneal epithelial defect by autologous serum application. Ophthalmology 1999;106:1984–9.
[86] Del Castillo JM, De La Casa JM, Sardina RC, et al. Treatment of recurrent corneal erosions using autologous serum. Cornea 2002;21:781–3.
[87] Liu L, Hartwig D, Harloff S, et al. An optimized protocol for the production of autologous serum eye drops. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2005;243:706–14.
[88] Tsubota K, Goto E, Fujita H, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjogren's syndrome. Br J Ophthalmol 1999;83:390–5.
[89] Lopez-Garcia JS, Murube Del Castillo J, Garcia-Lozano I, et al. Suero autologo y derivados hematicos en oftalmologıa. Comunicacion solicitada 87 Congreso de la Sociedad Españ ola de Oftalmologıa. Sociedad Española de Oftalmologıa. Arch Soc Esp Oftalmol 2011;87.
[90] Higuchi A. Autologous serum and serum components. Invest Ophthalmol Vis Sci 2018;59. DES121-9.
[91] Pancholi S, Tullo A, Khaliq A, et al. The effects of growth factors and conditioned media on the proliferation of human corneal epithelial cells and keratinocytes. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 1998;236(1):1–8.
[92] Shimmura S, Ueno R, Matsumoto Y, et al. Albumin as a tear supplement in the treatment of severe dry eye. Br J Ophthalmol 2003;87:1279–83.
[93] Grant MB, Khaw PT, Schultz GS, et al. Effects of epidermal growth factor, fibroblast growth factor, and transforming growth factor-bêta on corneal cell chemotaxis. Invest Ophthalmol Vis Sci 1992;33:3292–301.
[94] McDonnell PJ, Schanzlin DJ, Rao NA. Immunoglobulin deposition in the cornea after application of autologous serum. Arch Ophthalmol 1988;106:1423–5.

[95] Collins MK, Perkins GR, Rodriguez-Tarduchy G, et al. Growth factors as survival factors : regulation of apoptosis. Bioessays 1994 ;16:133–8.
[96] Kitazawa T, Kinoshita S, Fujita K, et al. The mechanism of accelerated corneal epithelial healing by human epidermal growth factor. Invest Ophthalmol Vis Sci 1990 ;31:1773–8.
[97] Rodeck U, Jost M, Kari C, et al. EGF-R dependent regulation of keratinocyte survival. J Cell Sci 1997 ;110(Pt 2):113–21.
[98] Xiao X, He H, Lin Z, et al. Therapeutic effects of epidermal growth factor on benzalkonium chloride-induced dry eye in a mouse model. Invest Ophthalmol Vis Sci 2012 ;53:191–7.
[99] Kay EP, Lee MS, Seong GJ, et al. TGF-beta s stimulate cell proliferation via an autocrine production of FGF-2 in corneal stromal fibroblasts. Curr Eye Res 1998 ;17:286–93.
[100] Rao RC, Varani J, Soong HK. FGF promotes corneal stromal fibroblast motility. JOcul Pharmacol 1992 ;8:77–81.
[101] Andresen JL, Ledet T, Ehlers N. Keratocyte migration and peptide growth factors : the effect of PDGF, β-FGF, EGF, IGF-1, α-FGF and TGF-β on human keratocyte migration in a collagen gel. Curr Eye Res 1997 ;16:605–13.
[102] Phan TM, Foster CS, Boruchoff SA, et al. Topical fibronectin in the treatment of persistent corneal epithelial defects and trophic ulcers. Am J Ophthalmol 1987 ;104:494–501.
[103] Gordon JF, Johnson P, Musch DC. Topical fibronectin ophthalmic solution in the treatment of persistent defects of the corneal epithelium, Chiron Vision Fibronectin Study Group. Am J Ophthalmol 1995 ;119:281–7.
[104] Er H, Uzmez E. Effects of transforming growth factor-beta 2, interleukin6 and fibronectin on corneal epithelial wound healing. Eur J Ophthalmol 1998 ;8:224–9.
[105] Spigelman AV, Deutsch TA, Sugar J. Application of homologous fibronectin to persistent human corneal epithelial defects. Cornea 1987 ;6:128–30.
[106] Chandrasekher G, Kakazu AH, Bazan HE. HGF- and KGF-induced activation of PI-3K/p70 s6 kinase pathway in corneal epithelial cells : its relevance in wound healing. Exp Eye Res 2001 ;73:191–202.
[107] Li Q, Weng J, Mohan RR, Bennett GL, et al. Hepatocyte growth factor and hepatocyte growth factor receptor in the lacrimal gland, tears, and cornea. Invest Ophthalmol Vis Sci 1996 ;37:727–39.
[108] Wilson SE, Chen L, Mohan RR, et al. Expression of HGF, KGF, EGF and receptor messenger RNAs following corneal epithelial wounding. Exp Eye Res 1999 ;68:377–97.
[109] Masson PL, Heremans JF, Dive C. An iron-binding protein common to many external secretion. Clin Chim Acta 1996 ;14:735–9.
[110] Fujihara T, Nagano T, Endo K, et al. Lactoferrin protects against UV-B irradiation-induced corneal epithelial damage in rats. Cornea 2000 ;19:207–11.
[111] Dogru M, Matsumoto Y, Yamamoto Y, et al. Lactoferrin in Sjögren's síndrome. Ophthalmology 2007 ;114:2366–7.
[112] Fujihara T, Nagano T, Nakamura M, et al. Lactoferrin suppresses loss of corneal epithelial integrity in a rabbit short-term dry eye model. J Ocul Pharmacol Ther 1998 ;14:99–107.
[113] Poon AC, Geerling G, Dart JK, et al. Autologous serum eyedrops for dry eyes and epithelial defects : clinical and in vitro toxicity studies. Br J Ophthalmol 2001 ;85(10):1188–97.
[114] Kim WJ, Mohan RR, Wilson SE. Effect of PDGF, IL-1α, and BMP2/4 on corneal fibroblast chemotaxis : expression of the platelet-derived growth factor system in the cornea. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999 ;40:1364–72.
[115] Higuchi A, Takahashi K, Hirashima M, et al. Selenoprotein P controls oxidative stress in cornea. PLoSOne 2010 ;5, e9911.
[116] Saito Y, Takahashi K. Characterization of selenoprotein P as a selenium supply protein. Eur J Biochem 2002 ;269:5746–51.
[117] Brown NA, Bron AJ, Harding JJ, et al. Nutrition supplements and the eye. Eye (Lond) 1998 ;12(pt 1):127–33.
[118] Hatchell DL, Sommer A. Detection of ocular surface abnormalities in experimental vitamin A deficiency. Arch Ophthalmol 1984 ;102:1389–93.
[119] Tseng SC, Maumenee AE, Stark WJ, et al. Topical retinoid treatment for various dry-eye disorders. Ophthalmology 1985 ;92:717–27.
[120] Selek H, Unlu N, Orhan M, et al. Evaluation of retinoic acid ophthalmic emulsion in dry eye. Eur J Ophthalmol 2000 ;10:121–7.
[121] Singer L, Brook U, Romem M, et al. Vitamin A in Stevens Johnson syndrome. Ann Ophthalmol 1989 ;21:209–10.
[122] Kim EC, Choi JS, Joo CK. A comparison of vitamin a and cyclosporine a 0.05 % eye drops for treatment of dry eye syndrome. Am J Ophthalmol 2009 ;147:206–13.
[123] Brown NA, Bron AJ, Harding JJ, et al. Nutrition supplements and the eye. Eye (Lond) 1998 ;12(pt 1):127–33.
[124] Liu L, Hartwig D, Harloff S, et al. An optimised protocol for the production of autologous serum eye drops. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2005 ;243(7):706–14.
[125] Journal Officiel de la République Française n° 261 du 10 novembre 2006 page 16925 - texte n° 23 - Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques transfusionnelles, prévus à l'article L. 1223-3 du Code de la santé publique.
[126] ANSM, Décision du 6 mai 2019 modifiant la décision du 29 décembre 2015 modifiée, relative aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments.
[127] Zimmermann R, Jakubietz R, Jakubietz M, et al. Different preparation methods to obtain platelet components as a source of growth factors for local application. Transfusion 2001 ;41:1217–24.
[128] Dogru M, Tsubota K. Pharmacotherapy of dry eye. Expert Opin Pharmacother 2011 ;12(3):325–34.
[129] Kojima T, Higuchi A, Goto E, et al. Autologous serum eye drops for the treatment of dry eye diseases. Cornea 2008 ;27(Suppl 1):S25–30.
[130] Quinto GG, Campos M, Behrens A. Autologous serum for ocular surface diseases. Arq Bras Oftalmol 2008 ;71(6 Suppl):47–54.
[131] López-García JS, García-Lozano I, Rivas L, et al. Autologous serum eye drops diluted with sodium hyaluronate : Clinical and experimental comparative study. Acta Ophthalmol 2014 ;92:e22–9.
[132] Friedman NJ. Impact of dry eye disease and treatment on quality of life. Curr Opin Ophthalmol 2010 ;21:310–6.
[133] Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, et al. Reliability and validity of the ocular surface disease index. Arch Ophthalmol 2000 ;118:615–21.
[134] Baudouin C, Pisella PJ, De Saint Jean M. Syndromes secs et surface oculaire. J Fr Ophtalmol 1999 ;22(8):893–902.
[135] Grubbs JR, Tolleson-Rinehart S, Huynh K, et al. A review of quality of life measures in dry eye questionnaires. Cornea 2014 ;33(2):215–8.
[136] Urzua CA, Vasquez DH, Huidobro A, et al. Randomized double-blind clinical trial of autologous serum versus artificial tears in dry eye syndrome. Curr Eye Res 2012 ;37(8):684–8.
[137] Celebi AR, Ulusoy C, Mirza GE. The efficacy of autologous serum eye drops for severe dry eye syndrome : a randomized double-blind crossover study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2014 ;252(4):619–26.
[138] Ozcura F, Aydin S, Helvaci MR. Ocular surface disease index for the diagnosis of dry eye syndrome. Ocul Immunol Inflamm 2007 ;15(5):389–93.
[139] Kojima T, Ishida R, Dogru M, et al. The effect of autologous serum eyedrops in the treatment of severe dry eye disease : a prospective randomized case-control study. Am J Ophthalmol 2005 ;139(2):242–6.
[140] Feenstra RP, Tseng SC. What is actually stained by rose Bengal ? Arch Ophthalmol 1992 ;110(7):984–93.
[141] Kim J, Foulks GN. Evaluation of the effect of lissamine green and rose Bengal on human corneal epitheliual cells. Cornea 1999 ;18(3):328–32.
[142] Machado LM, Castro RS, Fontes BM. Staining patterns in dry eye syndrome : rose Bengal versus lissamine green. Cornea 2009 ;28(7):732–4.
[143] Lemp MA, Hamill JR. Factors affecting tear film breakup in normal eyes. Arch Ophthalmol 1973 ;89(2):103–5.
[144] Schirmer O. Studien zur physiologie und pathologie der tranenabsonderung und tranenabfuhr. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1903 ;56:197–291.
[145] Shapiro A, Merin S. Schirmer test and break-up time of tear film in normal subjects. Am J Ophthalmol 1979 ;88(4):752–7.
[146] Pan Q, Angelina A, Zambrano A, et al. Autologous serum eye drops for dry eye. Cochrane Database Syst Rev 2013 ;8:CD009327.
[147] Tsubota K, Satake Y, Ohyama M, et al. Surgical reconstruction of the ocular surface in advanced ocular cicatricial pemphigoid and Stevens-Johnson syndrome. Am J Ophthalmol 1996 ;122:38–52.

[148] Goto E, Shimmura S, Shimazaki J, et al. Treatment of superior limbic keratoconjunctivitis by application of autologous serum. Cornea 2001 ;20:807–10.
[149] Rocha EM, Pelegrino FS, De Paiva CS, et al. GVHD dry eyes treated with autologous serum tears. Bone Marrow Transplant 2000 ;25:1101–3.
[150] Ogawa Y, Okamoto S, Mori T, et al. Autologous serum eye drops for the treatment of severe dry eye in patients with chronic graft-versus-host disease. Bone Marrow Transplant 2003 ;31:579–83.
[151] Hyon JY, Lee YJ, Yun PY. Management of ocular surface inflammation in Sjögren syndrome. Cornea 2007 ;26(9 Suppl1):S13–5.
[152] Kojima T, Dogru M, Matsumoto Y, et al. Tearfilm and ocular surface abnormalities after eyelid tattooing. Ophthalmic Plast Reconstr Surg 2005 ;21(1):69–71.
[153] Matsumoto Y, Dogrou M, Goto E, et al. Autologous serum application in the treatment of neurotrophic keratopathy. Ophthalmology 2004 ;111(6):1115–20.
[154] Poon AC, Geerling G, Dart JK, et al. Autologous serum eyedrops for dry eyes and epithelial defects : clinical and in vitro toxicity studies. Br J Ophthalmol 2001 ;85(10):1188–97.
[155] Celebi AR, Ulusoy C, Mirza GE. The efficacy of autologous serum eye drops for severe dry eye syndrome : a randomized double-blind crossover study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2014 ;252(4):619–26.
[156] Scharman CD, Burger D, Shatzel JJ, et al. Treatment of individuals who cannot receive blood products for religious or other reasons. Am J Hematol 2017 ;92:1370–81.
[157] Marks DC, Van Der Meer PF. Biomedical Excellence for Safer Transfusion (BEST) Collaborative, Serum eye drops : a survey of international production methods. Vox Sang 2017 ;112(4):310–7.
[158] Organisation Mondiale de la Santé. WHO guidelines on good manufacturing practices for blood establishments. WHO Tech Rep Ser 2011 ;961:148–214.
[159] Burnouf T, Radosevich M. Reducing the risk of infection from plasma products : specific preventative strategies. Blood Rev 2000 ;14:94–110.
[160] Dodd RY. Emerging pathogens and their implications for the blood supply and transfusion transmitted infections. Br J Haematol 2012 ;159:135–42.
[161] Kiely P, Gambhir M, Cheng AC, et al. Emerging infectious diseases and blood safety : modeling the transfusion-transmission risk. Transfus Med Rev 2017 ;31(3):154–64.
[162] Yawn BP, Wollan PC, ST Sauver JL, et al. Herpes zoster eye complications : rates and trends. Mayo Clin Proc 2013 ;88(6):562–70.
[163] Drew VJ, Barro L, Seghatchian J, et al. Towards pathogen inactivation of red blood cells and whole blood targeting viral DNA/RNA : design, technologies, and future prospects for developing countries. Blood Transfus 2017 ;15(6):512–21.
[164] Devine DV, Schubert P. Pathogen inactivation technologies : the advent of pathogen-reduced blood components to reduce blood safety risk. Hematol Oncol Clin North Am 2016 ;30(3):609–17.
[165] Stahle MU, Brandhorst D, Korsgren O, et al. Pathogen inactivation of human serum facilitates its clinical use for islet cell culture and subsequent transplantation. Cell Transplant 2011 ;20(5):775–81.
[166] Tseng CL, Chen ZY, Renn TY, et al. Solvent/detergent virally inactivated serum eye drops restore healthy ocular epithelium in a rabbit model of dry-eye syndrome. PLoSOne 2016 ;11(4), e0153573.
[167] Hussain M, Shtein RM, Sugar A, et al. Long-term use of autologous serum 50 % eye drops for the treatment of dry eye disease. Cornea 2014 ;33(12):1245–51.
[168] Kang NH, Lee S, Jun RM. Comparison of epitheliotrophic factors in autologous serum eyedrops from sera of chronic renal failure patients vs. normal controls. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2015 ;253:1705–12.
[169] Harloff S, Hartwig D, Kasper K, et al. Epitheliotrophic capacity of serum eye drops from healthy donors versus serum from immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis. Klin Monbl Augenheilkd 2008 ;225:200–6.
[170] Badami KG, McKellar M. Allogeneic serum eye drops : time these became the norm ? Br J Ophthalmol 2012 ;96(8):1151–2.
[171] Chiang CC, Chen WL, Lin JM, et al. Allogeneic serum eye drops for the treatment of persistent corneal epithelial defect. Eye (Lond) 2009 ;23(2):290–3.
[172] Na KS, Kim MS. Allogeneic serum eye drops for the treatment of dry eye patients with chronic graft-versus-host disease. J Ocul Pharmacol Ther 2012 ;28:479–83.
[173] Harritshøj LH, Nielsen C, Ullum H, et al. Ready-made allogeneic ABO-specific serum eye drops : production from regular male blood donors, clinical routine, safety and efficacy. Acta Ophthalmol 2014 ;92:783–6.
[174] Espinosa A, Hjorth-Hansen H, Aasly K, et al. Implementation of a standardised method for the production of allogeneic serum eye drops from regular blood donors in a Norwegian University Hospital : Some methodological aspects and clinical considerations. Transfus Apher Sci 2015 ;53:88–91.
[175] Van Der Meer PF, Seghatchian J, De Korte D. Autologous and allogeneic serum eye drops The Dutch perspective. Transfus Apher Sci 2015 ;53:99–100.
[176] Anitua E, De La Fuente M, Merayo-Lloves J, et al. Allogeneic blood-based therapies : Hype or hope ? Eye 2017 ;31:509–10.
[177] Hung Y, Elder MJ, Rawstron JA. A retrospective crossover study of autologous and allogeneic serum eye drops for the management of ocular surface disease. Transfus Med 2019 ;29:69–71.
[178] Giannaccare G, Pellegrini M, Bernabei F, et al. In vivo confocal microscopy automated morphometric analysis of corneal sub-basal nerve plexus in patients with dry eye treated with different sources of homologous serum eye drops. Cornea 2019 ;38(11):1412–7.
[179] Na KS, Kim MS. Allogeneic serum eye drops for the treatment of dry eye patients with chronic graft-versus-host disease. J Ocul Pharmacol Ther 2012 ;28:479–83.
[180] Chiang CC, Lin JM, Chen WL, et al. Allogeneic serum eye drops for the treatment of severe dry eye in patients with chronic graft-versus-host disease. Cornea 2007 ;26:861–3.
[181] Alio JL, Arnalich-Montiel F, Rodriguez AE. The role of “eye platelet rich plasma” (E-PRP) for wound healing in ophthalmology. Curr Pharm Biotechnol 2012 ;13:1257–65.
[182] Giannaccare G, Carnevali A, Senni C, et al. Umbilical cord blood and serum for the treatment of ocular diseases : a comprehensive review. Ophthalmol Ther 2020 ;9(2):235–48.
[183] Chung S, Rho S, Kim G, et al. Human umbilical cord blood mononuclear cells and chorionic platederived mesenchymal stem cells promote axon survival in a rat model of optic nerve crush injury. Int J Mol Med 2016 ;37(5):1170–80.
[184] Zhang W, Wang Y, Kong J, et al. Therapeutic efficacy of neural stem cells originating from umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in diabetic retinopathy. Sci Rep 2017 ;7:408.
[185] Zhang ZJ, Li YJ, Liu XG, et al. Human umbilical cord blood stem cells and brain-derived neurotrophic factor for optic nerve injury : a biomechanical evaluation. Neural Regen Res 2015 ;10(7):1134–8.
[186] Koh S, Chen WJ, Dejneka NS, et al. Subretinal human umbilical tissue-derived cell transplantation preserves retinal synaptic connectivity and attenuates Müller glial reactivity. J Neurosci 2018 ;38:2923–43.
[187] Xm Lv, Liu Y, Wu F, Yuan Y, et al. Human umbilical cord blood-derived stem cells and brain derived neurotrophic factor protect injured optic nerve : viscoelasticity characterization. Neural Regen Res 2016 ;11(4):652–6.
[188] Ji S, Lin S, Chen J, et al. Neuroprotection of transplanting human umbilical cord mesenchymal stem cells in a microbead induced ocular hypertension rat model. Curr Eye Res 2018 ;43:810–20.
[189] Versura P, Buzzi M, Giannaccare G. at al, Targeting growth factor supply in keratopathy treatment : comparison between maternal peripheral blood and cord blood as sources for the preparation of topical eye drops. Blood Transfus 2016 ;14(2):145–51.
[190] Kruse FE, Tseng SC. Growth factors modulate clonal growth and differentiation of cultured rabbit limbal and corneal epithelium. Invest Ophthalmol Vis Sci 1993 ;34:1963–76.
[191] Kitazawa T, Kinoshita S, Fujita K, et al. The mechanism of accelerated corneal epithelial healing by human epidermal growth factor. Invest Ophthalmol Vis Sci 1990 ;31:1773–8.

[192] Ohashi Y, Motokura M, Kinoshita Y, et al. Presence of epidermal growth factor in human tears. Invest Ophthalmol Vis Sci 1989 ;30:1879–82.
[193] Nakamura Y, Sotozono C, Kinoshita S. The epidermal growth factor receptor (EGFR) : role in corneal wound healing and homeostasis. Exp Eye Res 2001 ;72:511–7.
[194] Carpenter G, Cohen S. Epidermal growth factor. Ann Rev. Biochem 1979 ;48:193–216.
[195] Hongo M, Itoi M, Yamaguchi N, et al. Distribution of epidermal growth factor (EGF) receptors in rabbit corneal epithelial cells, keratocytes and endothelial cells, and the changes induced by transforming growth factor-b1. Exp Eye Res 1992 ;54:9–16.
[196] Yoon KC, Im SK, Park YG, et al. Application of umbilical cord serum eyedrops for the treatment of dry eye syndrome. Cornea 2006 ;25:268–72.
[197] Yoon KC, Heo H, Jeong IY. at al, Therapeutic effect of umbilical cord serum eye drops for persistent corneal epithelial defect. Korean J Ophthalmol 2005 ;19:174–8.
[198] Yoon KC, You IC, Im SK, et al. Application of umbilical cord serum eyedrops for the treatment of neurotrophic keratitis. Ophthalmology 2007 ;114:1637–42.
[199] Giannaccare G, Buzzi M, Fresina M, et al. Efficacy of 2-month treatment with cord blood serum eye drops in ocular surface disease : an in vivo confocal microscopy study. Cornea 2017 ;36:915–21.
[200] Campos E, Versura P, Buzzi M, et al. Blood derived treatment from two allogeneic sources for severe dry eye associated to keratopathy : a multicentre randomised cross over clinical trial. Br J Ophthalmol 2019.
[201] Versura P, Buzzi M, Giannaccare G, et al. Targeting growth factor supply in keratopathy treatment : comparison between maternal peripheral blood and cord blood as sources for the preparation of topical eye drops. Blood Transfus 2016 ;14:145–51.
[202] Ng TK, Fortino VR, Pelaez D, et al. Progress of mesenchymal stem cell therapy for neural and retinal diseases. World J Stem Cells 2014 ;6:111–9.

This page intentionally left blank

Partie V

Guide pratique

This page intentionally left blank

CHAPITRE 37

Rédiger une ordonnance en ophtalmologie

R. BATISTA, S. CHARLES-WEBER, F. CHAST

La rédaction de l'ordonnance exige quelques précautions. L'Ordre national des médecins a publié des recommandations qu'il est utile de respecter pour préserver la sécurité et la qualité des soins[1].

Une ordonnance, pour quoi faire ?

Selon l'article R. 4127-34 du Code de la santé publique (CSP), « le médecin doit formuler ses prescriptions avec toute la clarté indispensable, veiller à leur compréhension par le patient et son entourage et s'efforcer d'en obtenir la bonne exécution » – d'où l'emploi d'ordonnances remplies, dans le cas le plus fréquent, à la fin d'une consultation.

Selon les médicaments, la prescription médicale peut être :

- obligatoire ; dans ce cas, le médicament ne peut pas être dispensé par le pharmacien sans une ordonnance conforme ;
- facultative ; dans ce cas, le médicament est accessible sans qu'il soit nécessairement prescrit par un médecin ;
- restreinte ; dans ce cas, le médicament ne peut être prescrit que par certains médecins (en fonction de leur type d'exercice professionnel : hospitalier, spécialiste, etc.).

Dans tous les cas, l'ordonnance rédigée par un médecin l'engage en termes de responsabilité. Une fois rédigée, l'ordonnance est remise au patient en l'accompagnant d'explications claires et précises, nécessaires au patient et à son entourage, pour une bonne observance du traitement. Le cas échéant, il est conseillé de faire répéter au patient les gestes qu'il aura à accomplir pour s'assurer de la bonne compréhension de la prescription.

Qu'est-ce que doit « dire » une ordonnance ?

Les principes de rédaction d'une ordonnance sont décrits dans les commentaires de l'article 34 du code de déontologie médicale.

Pour être sûre, une ordonnance doit être lisible par le pharmacien, le patient et son entourage. On ne peut que conseiller les ordonnances éditées par une imprimante d'ordinateur, en caractères suffisamment gros, pour que le patient puisse lire la prescription sans hésitation, afin d'éviter toute méprise sur le nom du médicament prescrit, sur les doses, sur le mode d'administration et sur la durée du traitement.

L'ORDONNANCE DOIT COMPORTER DES INFORMATIONS CONCERNANT LE PRESCRIPTEUR

Selon l'article 79 du code de déontologie médicale (art. R. 4127-79 du CSP), les indications à mentionner sur l'ordonnance sont :

- nom et prénom du médecin ;
- adresse professionnelle ;
- numéros de téléphone et de télécopie, le cas échéant adresse électronique ;
- jours et heures de consultation ;
- en cas d'exercice en association ou en société, les noms des médecins associés ;
- en cas d'exercice libéral : le numéro RPPS (répertoire partagé des professionnels de santé) en plus du numéro d'assurance maladie ;
- pour le salarié d'un établissement hospitalier ou un médecin militaire : numéro RPPS en plus du numéro de la structure de soins ;
- la qualification reconnue conformément au règlement de qualification établi par l'Ordre des médecins et approuvé par le ministre chargé de la Santé ;
- les diplômes, titres et fonctions reconnus par le Conseil national de l'Ordre des médecins ;
- la mention d'une adhésion à une société de gestion agréée ;
- le cas échéant, les distinctions honorifiques reconnues par la République française.

L'ORDONNANCE DOIT COMPORTER DES INFORMATIONS CONCERNANT LA PRESCRIPTION

- L'ordonnance doit être datée du jour de sa rédaction et écrite de façon lisible.

[1] https://www.conseil-national.medecin.fr/medecin/exercice/gerer-ordonnances.

© 2023, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

- Il faut éviter :
  – les abréviations de type OG/OD ; prendre le temps d'écrire : « œil droit et œil gauche » ou « dans chaque œil » ;
  – 1 g, 1 gte, 1 gtte, etc. – écrire « une goutte » ;
  – × 3/j – écrire « trois fois par jour » ;
  – qsp 15 j. – écrire « pendant quinze jours » ou « jusqu'au… inclus ».
- Si la prise de médicaments ne doit pas être interrompue brusquement ou sans avis médical, cela doit être précisé au patient et inscrit sur l'ordonnance.
- La signature du médecin doit être apposée immédiatement sous la dernière ligne de la prescription afin d'éviter les ajouts et les fraudes.

PRESCRIPTION D'UNE SPÉCIALITÉ PHARMACEUTIQUE

L'ordonnance mentionne les principes actifs des médicaments, désignés par leur dénomination commune internationale (DCI) – obligation depuis le 1er janvier 2015 – ou, à défaut, leur dénomination dans la Pharmacopée européenne ou française.

La DCI introduit un « langage international » établi par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et commun à tous à travers le monde, ce qui permet de sécuriser davantage la prescription des médicaments et de favoriser le bon usage qu'en font les patients. Des exemples sont fournis dans le tableau 37-1.

POURQUOI PRESCRIRE EN DÉNOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE (DCI) ?

La DCI d'un médicament correspond au nom de la substance active qui le compose ; c'est le nom scientifique du produit. Une même substance active peut être présente dans des dizaines de médicaments de noms de marques différents. Contrairement au nom de marque du médicament, la DCI peut délivrer des informations clés permettant de reconnaître les substances d'un même groupe pharmacologique ou chimique ; par exemple, le suffixe « -olol » désigne la famille des bêta-bloquants, « prost » celle des prostaglandines, etc. La DCI fournit de cette manière des indications sur le mode d'action des médicaments et les éventuels risques d'interaction.

Tableau 37-1 – Exemples d'emploi de la dénomination commune internationale plutôt que du nom de la spécialité

Nom de la spécialité (désormais à proscrire sur l'ordonnance)	Dénomination commune internationale (respect des bonnes pratiques de prescription)
Alphagan®	Brimonidine
Azyter®	Azithromycine
Chibro-Cadron®	Dexaméthasone + néomycine
Ciloxan®	Ciprofloxacine
Lumigan®	Bimatoprost
Mydriaticum®	Tropicamide
Timoptol®	Timolol
Trusopt®	Dorzolamide
Vexol®	Rimexolone
Zovirax®	Aciclovir

De même, en améliorant la compréhension de l'ordonnance par le patient, la prescription en DCI limite les risques de confusion entre plusieurs substances, facilite le repérage des doublons et cumuls de doses, et offre au patient, lorsqu'il voyage à l'étranger, la possibilité de bénéficier de son traitement sans risque d'erreur. Ainsi, en facilitant le partage de l'information sur la base d'un langage commun à tous, la prescription en DCI favorise le bon usage des médicaments.

Si le prescripteur estime qu'il y a un risque d'incompréhension du traitement par le patient, ou qu'il est nécessaire que ce dernier s'en tienne à une seule et même spécialité pour la durée de son traitement, il a la possibilité d'adjoindre un nom de marque à la DCI, qu'il s'agisse d'un princeps ou d'un médicament générique. Cela permet de garantir la dispensation du médicament le mieux adapté à la situation du patient.

En pratique, l'utilisation d'un logiciel d'aide à la prescription (LAP) certifié s'avère très utile pour prescrire en DCI. L'Assurance maladie offre des incitations financières aux médecins qui équipent leur cabinet de ces logiciels certifiés.

DEVANT UNE PRESCRIPTION EN DCI, QUEL MÉDICAMENT DISPENSE LE PHARMACIEN ?

La prescription en DCI n'implique pas nécessairement la délivrance d'un médicament générique.

PRESCRIPTION D'UNE SPÉCIALITÉ SANS NOM DE MARQUE (DCI PURE)

- Devant une prescription en DCI « pure », c'est-à-dire d'un principe actif sans nom de marque, le pharmacien dispense la spécialité pharmaceutique qui répond le mieux aux besoins du patient.
- Dans la majorité des cas, le choix du produit peut se faire parmi plusieurs spécialités ayant la même DCI, sans que cela ne pose de difficulté pour le patient.

Toutefois, pour certains types de traitements (anticoagulants oraux, antiépileptiques, etc.), pour certaines formes pharmaceutiques ou voies d'administration, ou encore pour des patients en situation clinique particulière (patients allergiques à certains excipients, personnes âgées de plus de 75 ans, etc.), le changement de spécialité pharmaceutique par rapport au traitement habituel n'est pas recommandé. Il convient dans ces cas de s'en tenir à une seule et même spécialité.

PRESCRIPTION D'UNE SPÉCIALITÉ ASSOCIÉE À UN NOM DE MARQUE

La prescription doit comporter des informations concernant le médicament prescrit :

- le nom du médicament en DCI ;
- le dosage – pondéral : 1 mg, 100 mg, etc ; ou en concentration : 1 mg/ml, etc. ;
- la forme pharmaceutique : comprimé, collyre, suspension buvable, etc. ;
- la voie d'administration : voie orale, voie oculaire (conjonctivale), etc. ;
- la posologie : une goutte quatre fois par jour, un comprimé matin et soir, etc. ;
- le mode d'emploi : le matin à jeun, après les repas, avant le coucher, éviter la conduite automobile ou le vélo dans les 12 heures qui suivent l'administration, etc.

Dans certains cas, comme un collyre à « reconstituer », préciser que c'est au patient de réaliser l'ouverture du flacon,

l'introduction du solvant et la dissolution elle-même. Il est également possible de préciser que le pharmacien dispensateur peut réaliser cette opération si le patient n'est pas sûr de ses gestes.

Par ailleurs :

- s'il s'agit d'une préparation à faire réaliser par le pharmacien, la formule de la préparation magistrale doit être détaillée ;
- la durée du traitement doit être précisée ;
- le nombre d'unités de conditionnement à dispenser doit être précisé.

LA PRESCRIPTION DOIT COMPORTER DES INFORMATIONS CONCERNANT LE PATIENT

L'ordonnance doit mentionner, concernant le patient :

- les nom et prénom ;
- le sexe ;
- la date de naissance ;
- si nécessaire, la taille et le poids du patient.

Devant une prescription en DCI d'une spécialité associée à un nom de marque, le pharmacien conserve son droit de substitution lorsque la spécialité prescrite est « générique ». Il peut substituer à la spécialité prescrite un médicament générique utilisant le même principe actif, à condition que le prescripteur n'ait pas exclu cette possibilité pour des raisons particulières liées à la situation du patient. Le médecin peut, en effet, si cela est justifié, exclure la possibilité de la substitution de sa prescription par une spécialité générique. L'article L. 5125-23 du CSP dispose que le praticien doit alors apposer sur l'ordonnance la mention manuscrite « non substituable » au regard de la dénomination de la spécialité prescrite.

Tout médecin peut recourir à un LAP certifié, conformément à l'article L. 161-38 du Code de la Sécurité sociale.

Durée de validité d'une ordonnance médicale

DÉLIVRANCE DE MÉDICAMENTS

- Dans la majorité des cas, le patient dispose d'un délai de 3 mois pour utiliser son ordonnance et demander la délivrance de ses médicaments auprès d'une pharmacie.
- La durée du traitement prescrit sur l'ordonnance est d'un an au maximum.
- Dans certains cas, l'ordonnance peut faire l'objet d'un renouvellement.
- Il existe des cas dans lesquels le médecin est tenu de limiter la prescription dans le temps.

Quelques exemples de cas particuliers pour lesquels les durées de prescription et les conditions de renouvellement diffèrent sont indiqués dans le tableau 37-2.

ACTE OU EXAMEN MÉDICAL

Les ordonnances concernant des examens médicaux ne possèdent pas de date limite de validité. Il faut toutefois savoir qu'il est fortement recommandé d'effectuer l'examen demandé par le médecin dans les plus brefs délais.

Tableau 37-2 – Exemples de cas particuliers de traitements pour lesquels durées de prescription et conditions de renouvellement diffèrent

Durée de validité maximale du traitement		Renouvellement
Hypnotiques	4 semaines	Interdit
Anxiolytiques	12 semaines	Autorisé
Contraceptifs	12 mois	Autorisé
Stupéfiants et apparentés	28 jours	Interdit
Dérivés de la vitamine A (isotrétinoïne, alitrétinoïne, acitrétine) à risque tératogène pour les femmes en âge de procréer	1 mois	Interdit

Tableau 37-3 – Durée de validité de l'ordonnance médicale pour des lunettes ou des lentilles

	Âge	Validité de l'ordonnance
Pour les lunettes de vue	Jusqu'à 15 ans	1 an
	De 16 à 42 ans	5 ans
	À partir de 43 ans	3 ans
Pour des lunettes cassées	Jusqu'à 15 ans	1 an – valable pour une seule utilisation
	À partir de 16 ans	3 ans – pour l'obtention de verres identiques à ceux qui ont été cassés
Pour les lentilles de contact	Jusqu'à 15 ans	1 an
	À partir de 16 ans	3 ans

VALIDITÉ DES ORDONNANCES RELATIVES AUX LUNETTES OU LENTILLES

La durée de validité de l'ordonnance médicale dépend de l'âge du patient (tableau 37-3).

Une fois la date de validité d'une ordonnance médicale dépassée, il n'est plus possible de demander la délivrance de médicaments à un pharmacien, de faire remplacer les lunettes, etc. Il faut alors consulter à nouveau le médecin prescripteur afin de bénéficier d'une nouvelle ordonnance médicale.

Dans le cas de maladies chroniques, comme le glaucome, on tolère l'utilisation d'une ordonnance renouvelable expirée afin d'éviter toute interruption du traitement. Cette utilisation doit toutefois être exceptionnelle. Le patient de se rendre le plus rapidement possible chez son médecin afin d'obtenir une nouvelle ordonnance médicale. À noter qu'en cas d'ordonnance expirée, le pharmacien limite souvent le nombre de boîtes de médicaments accordées au patient. Il s'agit simplement de l'aider en attendant le renouvellement de son traitement.

Ordonnances perdues, volées ou falsifiées

L'Ordre des médecins recommande de toujours conserver une copie de chaque ordonnance rédigée.

Que faire en cas de perte, vol ou falsification ?

En cas de perte ou de vol supposé d'ordonnances simples ou d'un tampon, il est fortement recommandé de faire une déclaration sans délai aux autorités de police. L'article R. 5132-4 du CSP précise que, s'il s'agit d'ordonnances dites sécurisées, le médecin doit faire obligatoirement cette démarche. En effet, ce type d'ordonnance est indispensable à la prescription de médicaments stupéfiants ou psychotropes.

Ordonnances sécurisées

Depuis le décret n° 99-249 du 31 mars 1999, « toute prescription de médicaments ou produits qui renferment des substances vénéneuses doit être rédigée, après examen du malade, sur une ordonnance répondant à des spécifications techniques ». La mise en place des ordonnances dites sécurisées a mis fin à la prescription des stupéfiants sur les carnets à souches.

CHAPITRE 38

Conseils d'utilisation d'un collyre

R. BATISTA, S. CHARLES-WEBER, F. CHAST

Introduction

La qualité des soins en ophtalmologie, notamment pour la prise en charge à long terme des affections oculaires chroniques (glaucome, œil sec, etc.), dépend de l'adhésion du patient au traitement. Cela implique, pour le patient, une «éducation» à la bonne utilisation des médicaments qui lui sont prescrits ; et pour le prescripteur, une attitude pédagogique en direction de son patient. Les meilleures intentions et les plus grands efforts de la part des cliniciens en matière de thérapeutique sont voués à l'échec si le dispositif pharmacothérapeutique arrêté n'est ni adapté, ni utilisable pour chaque patient particulier.

L'éducation du patient peut avoir un impact sur la capacité ou la volonté des patients d'utiliser les médicaments prescrits. Un exposé clair et franc sur les modalités d'utilisation, notamment sur les éventuels effets indésirables des médicaments prescrits, renforce l'adhésion du patient et l'observance de son traitement.

L'ophtalmologiste doit formuler des instructions au moyen d'un support écrit parfaitement lisible comprenant des conseils aux patients sur l'utilisation appropriée des médicaments prescrits. La notice incluse dans le conditionnement des médicaments est, certes, un support d'information, mais elle est souvent inquiétante, et sa lisibilité est limitée, le niveau de compréhension de la terminologie médicale étant limité dans la population générale.

La voie d'administration du médicament est l'une des décisions les plus importantes à prendre lors de la mise en place d'un traitement oculaire. Dans la plupart des cas, c'est un collyre qui est prescrit. Si l'usage de ce dernier est simple, encore faut-il clairement informer le patient des modalités d'utilisation de ce type de présentation.

Le «terrain» – contexte clinique de la prescription

ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX

Un historique médical et médicamenteux minutieux est essentiel. Il faut identifier les médicaments qui peuvent être contre-indiqués en raison d'une maladie sous-jacente. Les médicaments oculaires administrés localement, comme les bêta-bloquants, dont le passage dans la circulation systémique est important, peuvent impacter la fonction cardiovasculaire. Cependant, d'une manière générale, il faudrait éviter de prescrire un collyre de bêta-bloquant chez les patients prenant déjà un bêta-bloquant par voie orale.

MALADIES RÉNALE ET HÉPATIQUE

Les anti-inflammatoires administrés par voie systémique sont néphrotoxiques, en particulier chez le sujet âgé, et doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Les patients atteints d'une maladie hépatique peuvent ne pas être en mesure de métaboliser certains médicaments administrés par voie systémique.

MALADIE CARDIOVASCULAIRE

Les patients souffrant d'hypertension artérielle, d'artériosclérose et d'autres maladies cardiovasculaires peuvent être «à risque» lorsque des agonistes adrénergiques tels que la phényléphrine sont utilisés à une posologie élevée. De même, les bêta-bloquants doivent être évités ou utilisés avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, de bradycardie sévère ou de bloc auriculoventriculaire de grade élevé. En revanche, les collyres de bêta-bloquants peuvent être utilisés en toute sécurité chez les patients porteurs de stimulateurs cardiaques.

TROUBLES RESPIRATOIRES

Les collyres de bêta-bloquants peuvent induire une crise d'asthme ou une dyspnée chez les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive, ce qui mérite un bref examen du contexte, par exemple tabagique, avant d'entamer un traitement du glaucome avec des bêta-bloquants.

MALADIE THYROÏDIENNE

Une hypertension artérielle ou d'autres effets cardiovasculaires indésirables peuvent survenir lorsque des patients atteints de la maladie de Basedow reçoivent des agonistes adrénergiques (activité vasopressive), en raison de l'augmentation de l'activité catécholaminergique associée à l'hyperthyroïdie. Il faut alors éviter l'emploi de la phényléphrine pour la dilatation pupillaire ou l'utiliser avec prudence.

© 2023, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

DIABÈTE SUCRÉ

L'administration systémique de certains agents hyperosmotiques (traitement du glaucome aigu à angle fermé par la glycérine orale) peut provoquer une hyperglycémie chez les patients diabétiques. Les corticoïdes systémiques peuvent présenter un risque important chez les patients diabétiques en raison de l'hyperglycémie induite. Une dilatation adéquate de la pupille chez les patients diabétiques peut être difficile à obtenir lors de l'utilisation de mydriatiques. Enfin, les collyres de bêta-bloquants peuvent masquer les signes associés à une hypoglycémie chez un diabétique.

TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Les cliniciens doivent être prudents lors de l'utilisation de stimulants du système nerveux central tels que le cyclopentolate. Des concentrations élevées de ces médicaments peuvent entraîner des troubles nerveux transitoires, en particulier chez l'enfant. L'utilisation de collyres de bêta-bloquants pour le traitement du glaucome a été associée à divers effets secondaires comme la dépression, la fatigue, la confusion, des pertes de mémoire, des maux de tête et de l'anxiété.

GROSSESSE

Les médicaments systémiques doivent, en règle générale, être évités pendant la grossesse, sauf si le besoin thérapeutique de la future mère ou de l'enfant à naître est impératif.

HISTORIQUE MÉDICAMENTEUX

Un historique complet des médicaments doit être réalisé et pris en compte. Les patients peuvent, en effet, prendre des médicaments systémiques ayant un potentiel élevé d'interactions avec la prescription ophtalmologique. De telles interactions peuvent jouer un rôle important dans le renforcement des effets des médicaments et peuvent exacerber les effets indésirables, comme cela peut être le cas pour les antiglaucomateux (tableau 38-1).

Les patients atteints de maladies cardiaques et traités avec des agents inotropes comme la dopamine ou la dobutamine ne doivent pas recevoir de collyre de bêta-bloquant.

Bien que le risque de réactions anaphylactiques associé à des médicaments administrés par voie ophtalmique soit extrêmement faible, il est utile de s'enquérir des allergies médicamenteuses. L'hypersensibilité au thiomersal ou au chlorure de benzalkonium n'est pas rare chez les patients portant des lentilles de contact. S'enquérir d'une allergie (pénicilline, sulfamides, anesthésiques locaux) est aussi nécessaire lors de l'instauration d'un traitement.

Tableau 38-1 – Interactions entre médicaments antiglaucomateux et médicaments systémiques

Médicament systémique	Médicament oculaire	Effet indésirable
Glycosides cardiaques	Bêta-bloquants	Dépression cardiaque
Quinidine	Bêta-bloquants	Dépression cardiaque
Xanthines	Bêta-bloquants	Bronchospasme
Agonistes bêta-adrénergiques	Bêta-bloquants	Dépression cardiaque
Succinylcholine	Inhibiteurs de cholinestérase	Arrêt respiratoire prolongé (apnée)

CAS DE L'ENFANT

Il convient de garder en tête que les enfants ne sont pas des adultes de petite taille. Les calculs de dose ne sont pas seulement des fractions de posologies adultes. Un dosage seulement fondé sur l'âge et le poids peut en fait sous-estimer la dose requise. Le dosage pédiatrique nécessite une connaissance individuelle du patient et de nombreuses données spécifiques des patients, en particulier les données pharmacocinétiques. Les défis de la détermination de la posologie pédiatrique comprennent la nécessité d'une mesure et d'une administration précises des médicaments systémiques ainsi que le manque de formes et de concentrations adaptées aux enfants [1]. De plus, le dosage individualisé doit être calculé en fonction de l'âge du patient (règle de Young), du poids du patient (règle de Clark), ou de la surface corporelle de l'enfant.

Le calcul de la posologie, selon la règle de Young est le suivant :

$$\textit{Dose pédiatrique} = \textit{Dose adulte} \times \frac{\text{âge (années)}}{\text{âge} + 12}$$

Le calcul de la règle de Clark est le suivant :

$$\textit{Dose pédiatrique} = \textit{Dose adulte} \times \frac{\textit{poids (kilos)}}{70}$$

En raison de la présence fréquente d'une maladie systémique, d'anomalies des fonctions rénale et hépatique, et de traitements médicamenteux multiples, les patients gériatriques sont plus «à risque» d'effets indésirables médicamenteux.

Une mauvaise observance des schémas posologiques de collyre est fréquente dans la population gériatrique. Des difficultés cognitives (accidents vasculaires cérébraux, maladie d'Alzheimer) renforcent le risque de mauvaise interprétation et d'incompréhension ; les difficultés de mémorisation des instructions concernant l'administration du médicament doivent aussi être prises en compte. Il faut également tenir compte de l'impact cognitif de médicaments ophtalmiques tels que les bêta-bloquants et les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.

L'arthrose (scapulo-humérale), les tremblements et d'autres contextes cliniques tels que la polyarthrite rhumatoïde peuvent altérer la motricité fine et empêcher l'auto-administration appropriée d'un collyre.

PATIENTS PRÉSENTANT UN DÉFICIT VISUEL MAJEUR

Une perte importante de la fonction visuelle peut limiter le bon usage des traitements topiques ou systémiques. Si les patients avec déficit visuel sont capables de reconnaître leurs médicaments ophtalmiques, il leur est souvent difficile d'être sûrs qu'une goutte administrée a bien atteint l'œil visé. Un stockage au réfrigérateur permet de conférer la sensation d'une température suffisamment froide pour que les patients ressentent bien la goutte quand elle est instillée. Les patients atteints d'altérations de l'acuité visuelle sont en difficulté pour lire les notices de médicaments, les instructions imprimées et les ordonnances si les caractères sont de dimension inférieure à «Arial 20» [2]. Il faut donc en tenir compte.

Précautions à prendre avant l'emploi d'un collyre

- S'assurer d'avoir dans les mains le bon collyre .
- S'assurer que le flacon n'est ni endommagé, ni périmé, ni ouvert depuis plus de 15 jours (ou 28 jours pour certains collyres).
- Agiter doucement le flacon pour bien mélanger le médicament.
- Noter la date à laquelle le flacon de collyre a été ouvert et/ou « reconstitué ».
- Poser le bouchon sur le côté et sur une surface propre.
- Manipuler le flacon sans jamais toucher son embout avec les doigts.

Règles à suivre en cas de traitements multiples

- Si le patient doit s'administrer deux collyres différents dans un même œil, il lui faut respecter un délai d'une dizaine de minutes entre les deux applications.
- Si une pommade ou un gel ophtalmique ont également été prescrits, le patient ne doit les appliquer qu'une dizaine de minutes après l'administration du collyre.
- Selon les cas, il peut y avoir un ordre à respecter :
  - le collyre le plus visqueux doit être instillé en dernier ;
  - une pommade ou un gel ophtalmique doivent être appliqués après les collyres ;
  - un collyre vasoconstricteur doit être instillé en dernier.

Les bons gestes pour s'administrer un collyre

Pour une utilisation efficace, il faut procéder selon les étapes suivantes.

- Si les yeux présentent des sécrétions épaisses (pus, croûtes), le patient doit les nettoyer à l'aide d'une compresse humidifiée d'eau, en particulier le coin interne de l'œil, du côté du nez. Celui-ci doit être propre et débarrassé de toute sécrétion pour que le collyre puisse pénétrer.
- Le patient doit incliner légèrement la tête vers l'arrière.
- Avec l'index, il abaisse la paupière inférieure de l'œil à traiter et il regarde vers le haut.
- Le patient doit approcher l'embout du flacon de son œil et déposer dans le cul-de-sac conjonctival une goutte de collyre. Pour éviter de contaminer la bouteille avec un germe présent dans l'environnement oculaire, le patient doit veiller à ce que l'embout du flacon ne touche pas son œil.
- Une fois la ou les gouttes déposée(s), le patient doit relâcher sa paupière et fermer l'œil.
- Il convient d'appuyer légèrement avec le doigt sur le coin interne de l'œil (proche du nez) pendant une quinzaine de secondes, ce qui permet de boucher l'orifice du canal lacrymal qui évacue les larmes et d'éviter que le collyre ne s'écoule trop vite par cette voie d'excrétion. Ce geste permet d'améliorer l'absorption du principe actif contenu dans le collyre.
- Il convient de répéter ces étapes pour l'autre œil, si nécessaire, et autant de fois que nécessaire, chaque jour, en fonction des exigences de la prescription.

Points particuliers

- Il convient de ne jamais mettre plus de gouttes ophtalmiques que ce qui est convenu – le traitement ne sera pas plus efficace.
- Les délais d'application doivent être respectés si plusieurs gouttes de collyre doivent être appliquées.
- Si une goutte de collyre tombe en partie à côté de l'œil ou coule sur la joue, il convient d'en appliquer une autre.
- En cas de doute, mieux vaut instiller plusieurs fois la goutte que l'inverse. Dans tous les cas, si la goutte a été correctement déposée, le volume de la deuxième va induire un phénomène de « trop-plein » dans le cul-de-sac conjonctival et le collyre en excès va ruisseler sur la joue. Il n'y a donc pas de risque de surdosage.

Les bons gestes pour administrer un collyre à un enfant

Pour être efficace, un collyre doit être bien administré, ce qui n'est pas toujours facile chez un enfant. Voici quelques conseils à prodiguer aux parents ou aux proches.

- Installez confortablement votre enfant assis ou mieux allongé. Inclinez sa tête vers l'arrière et demandez-lui de regarder le plafond.
- Pour qu'il ne bouge pas la tête pendant l'administration du collyre, tenez bien le front de votre enfant avec une main.
- Soulevez la paupière supérieure de l'œil avec le pouce de la même main.
- Utilisez l'autre main pour tenir le flacon entre le pouce et le majeur.
- Placez le flacon au-dessus de l'œil de votre enfant.
- Avec l'auriculaire (petit doigt) de la main qui tient la bouteille, tirez délicatement sur la paupière inférieure pour former une petite poche sous l'œil.
- Faites couler le nombre de gouttes prescrit dans cette petite poche de l'œil.
- Relâchez doucement la paupière inférieure, puis la paupière supérieure.
- Avec l'auriculaire de la main sur le front de votre enfant, appliquez une pression légère pendant 10 secondes sur le coin intérieur de l'œil, à côté de l'arête du nez. Cela permet d'éviter que les gouttes s'échappent par le canal lacrymal (des larmes) et qu'elles soient absorbées uniquement par l'œil. Ainsi, cela évitera tout risque de toxicité par passage systémique [3].

• Si votre enfant est assez grand pour le faire, demandez-lui de fermer doucement les yeux et de regarder vers le haut, les paupières fermées. Cela permet au médicament de mieux agir.
• Avant de relâcher le front de votre enfant, essuyez avec un mouchoir propre la partie de collyre administré qui s'écoule sur sa joue afin d'éviter tout risque d'ingestion par la bouche ou de passage à travers la peau.

Les bons gestes pour administrer un collyre à un nourrisson

• Procédez de la même façon que ci-dessus.
• Pour que l'enfant ne bouge pas (trop) pendant l'application, faites-vous aider par une tierce personne qui lui tiendra les bras, ou enveloppez-le dans un drap de bain pour éviter qu'il ne bouge pas pendant que vous mettez les gouttes.

Que faut-il faire après administration d'un collyre ?

Les conseils suivants doivent être respectés, une fois le collyre administré :
• refermer le flacon et le conserver selon les indications de la notice (il faut garder celle-ci jusqu'à la fin du traitement) ;
• de nouveau, se laver les mains avec de l'eau et du savon, et les sécher ;
• ne pas partager son flacon avec quelqu'un d'autre ;
• le tenir hors de portée des enfants (notamment pour éviter qu'ils avalent le produit) ;
• jeter le flacon à la fin du traitement ;
• s'il n'est que partiellement utilisé, le rapporter chez le pharmacien afin qu'il suive le bon circuit d'élimination des déchets ;
• en cas de traitement par unidoses (dosettes à usage unique), ne jamais garder une dose après ouverture, et ne l'utiliser qu'une seule fois.

Bibliographie

Les références peuvent être consultées en ligne à l'adresse suivante, http://www.em-consulte.com/e-complement/477020.

Bibliographie

[1] Watson PD, Getschman S, Koren G. Principles of drug prescribing in infants and children, a practical guide. Drugs 1993;46:281–8.
[2] Drummond SR, Drummond RS, Dutton GN. Visual acuity and the ability of the visually impaired to read medication instructions. Br J Ophthalmol 2004;88:1541–2.
[3] Shell JW. Pharmacokinetics of topically applied ophtalmic drugs. Surv Ophthalmol 1982;26:207–18.

Chapitre 39

Comment déclarer un événement indésirable concernant un médicament ou un dispositif médical ?

F. Chast

Qu'est-ce qu'un événement indésirable ?

Un événement indésirable est un événement non souhaité qui peut affecter la santé d'une personne.

Il peut concerner un acte de soins à but diagnostique, thérapeutique ou préventif ainsi que les actes médicaux à visée esthétique. Les infections associées aux soins sont également des événements indésirables.

Les actes de soins peuvent être effectués par un professionnel de santé (médecin, pharmacien, sage-femme, infirmier, etc.) à domicile, à l'hôpital, en cabinet de ville ou dans une structure médico-sociale (EHPAD par exemple).

Exposition à un produit

Un événement indésirable, appelé aussi effet indésirable, peut survenir suite à l'exposition à un produit (médicament, produit cosmétique, dispositif médical, etc.). Il peut être consécutif à sa manipulation, sa consommation, ses conditions d'utilisation. Il peut également déjà être connu et déjà mentionné dans la notice ou le mode d'emploi.

Rôle pivot de l'ANSM dans l'organisation des vigilances

Dans le cadre de sa mission de surveillance des produits de santé, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) centralise les signalements et alertes en provenance des patients, des associations de patients, des professionnels de santé et des industriels.

L'ANSM s'appuie sur les réseaux de vigilance existant aux niveaux local et régional.

- Les patients, associations de patients, usagers ont un accès direct au système de notification des événements indésirables.
- Les professionnels de santé ont l'obligation de déclarer tout événement lié à un produit ou à une pratique. La déclaration peut être effectuée dès le questionnement du rôle éventuel d'un produit de santé lors de la survenue de l'effet indésirable. Quel que soit le mode déclaratif choisi, le réseau de la pharmacovigilance examine les signalements dans le respect de la confidentialité et du secret médical (voir https://www.rfcrpv.fr/).
- Les industriels du secteur des produits de santé ont également une obligation de déclaration.

© 2023, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Pharmacovigilance

La pharmacovigilance s'exerce sur tous les médicaments auxquels les patients sont exposés. Elle s'intéresse aux effets indésirables survenant dans les conditions normales d'utilisation du médicament, mais aussi aux effets indésirables survenant dans le cadre d'erreurs médicamenteuses, d'abus, de mésusages, de surdosages et d'expositions professionnelles.

Elle repose sur : un échelon régional avec les centres régionaux de pharmacovigilance ou CRPV (au nombre de 31) ; un échelon national avec l'ANSM ; et un échelon européen avec l'Agence européenne du médicament (EMA) et les États membres.

La déclaration du professionnel de santé est enregistrée par le CRPV dans une base de données nationale de pharmacovigilance, appelée BNPV. Cette dernière est accessible à l'ensemble des CRPV et à l'ANSM.

Chaque déclaration fait l'objet d'une analyse par le CRPV, avec un échange si nécessaire avec le professionnel de santé qui a fait la déclaration. Le CRPV détermine par la suite l'imputabilité du médicament dans l'effet indésirable remonté, notamment au regard des données déjà connues, du contexte d'utilisation et du profil du patient concerné.

Les CRPV portent à la connaissance de l'ANSM les déclarations qui constituent des signaux potentiels, appelés « cas marquants », et réalisent des travaux d'expertise. Ces expertises permettent de confirmer ou d'infirmer un signal ou un risque et, le cas échéant, de le caractériser.

L'ANSM est en relation permanente avec les CRPV afin d'identifier tout nouveau risque ou toute évolution d'un risque connu. Elle se saisit des signaux remontés, les analyse au travers de son expertise médicale, scientifique et technique, en échangeant avec les représentants des professionnels de santé et patients concernés.

Déclarer un effet indésirable survenu avec un médicament

Le signalement d'un événement indésirable peut être réalisé :

- sur le portail de signalements https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr/ ;
- ou sur l'imprimé Cerfa dédié, le Cerfa n° 10011*07[1].

Matériovigilance

La matériovigilance s'exerce sur les dispositifs médicaux après leur mise sur le marché, qu'ils soient marqués CE ou non, en dehors de ceux faisant l'objet d'investigations cliniques.

Elle a pour objectif d'éviter que ne se (re)produisent des incidents et risques d'incidents graves mettant en cause des dispositifs médicaux (DM), en prenant les mesures préventives et/ou correctives appropriées.

Est considéré comme incident ou risque d'incident grave tout incident ou risque d'incident mettant en cause un DM ayant entraîné ou susceptible d'entraîner la mort ou la dégradation grave de l'état de santé d'un patient, d'un utilisateur ou d'un tiers (décès, menace du pronostic vital, incapacité permanente ou importante, hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, nécessité d'intervention médicale ou chirurgicale, malformation congénitale, etc.).

Tout incident ou risque d'incident grave doit être signalé sans délai à l'ANSM. Les autres événements indésirables peuvent être signalés selon une périodicité trimestrielle et de manière facultative.

Déclarer un effet indésirable survenu avec un dispositif médical

Le signalement d'un événement indésirable peut être réalisé :

- sur le portail de signalements https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr/ ;
- ou sur l'imprimé Cerfa dédié, le Cerfa n° 10246*05[2] ;
- ou par courrier à l'adresse suivante : ANSM, Direction de la surveillance, Pôle pilotage processus et réseaux, 143/147 boulevard Anatole France, 93285 Saint-Denis cedex.

Il est souhaitable de joindre tout document utile à l'évaluation de l'incident : copie des comptes-rendus opératoires (anonymisés), résultats d'investigations internes, etc.

Suivi des signalements

Tout praticien peut accéder au répertoire des signalements (grâce à numéro d'enregistrement du signalement figurant sur l'accusé de réception de la déclaration) pour consulter l'état d'avancement du signalement et obtenir des informations concernant les éventuelles mesures prises par le fabricant et/ou l'ANSM.

1. Téléchargeable à l'adresse : https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/R14404.

2. Téléchargeable à l'adresse : https://entreprendre.service-public.fr/vosdroits/R14403.

CHAPITRE 40

Exemples de fiches thérapeutiques

40.1. ARBRE DÉCISIONNEL DE TRAITEMENT DE L'OCCLUSION VEINEUSE

M. PAQUES

La figure 40-1 présente un arbre décisionnel pour le traitement de l'occlusion veineuse.

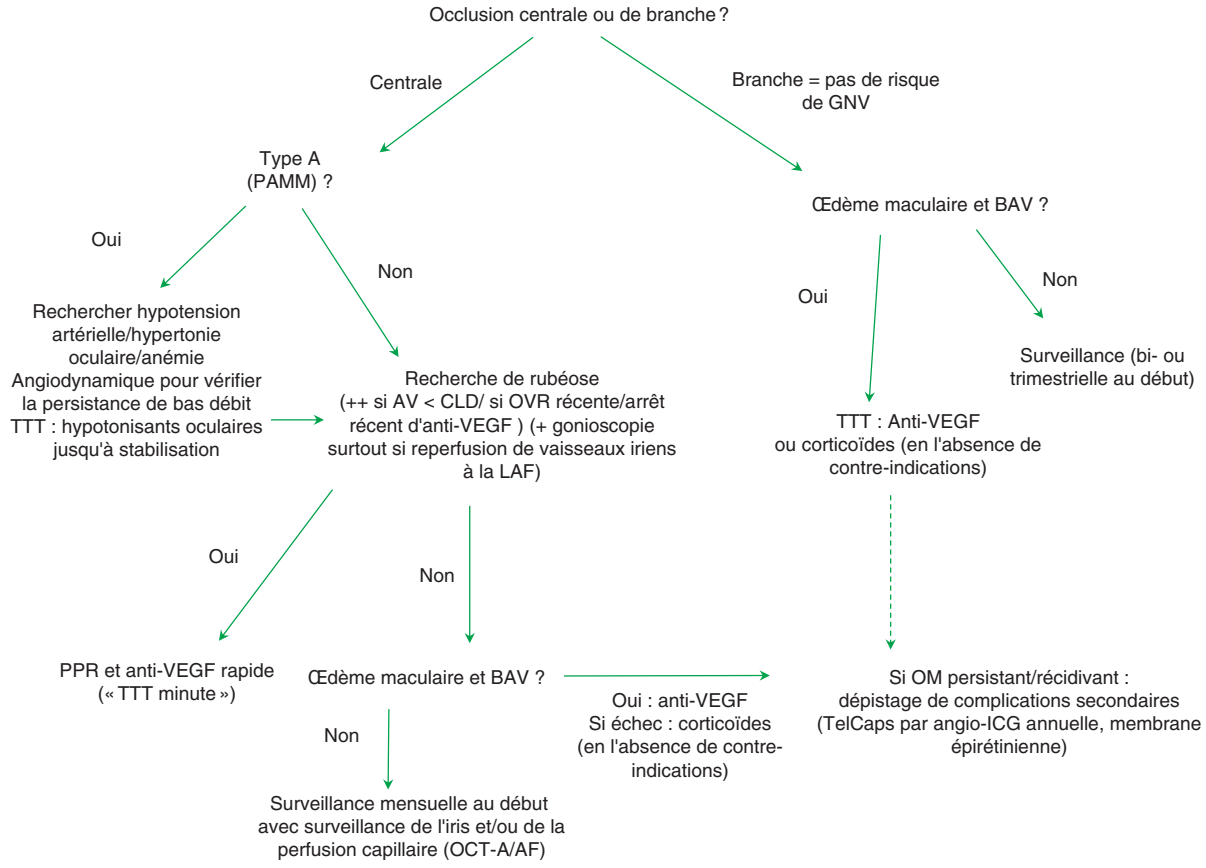


Fig. 40-1 ***Arbre décisionnel de traitement de l'occlusion veineuse en 2023.***
AF : autofluorescence ; AV : acuité visuelle ; BAV : baisse de l'acuité visuelle ; CLD : compte les doigts ; GNV : glaucome néovasculaire ; OM : œdème maculaire ; OVR : occlusion veineuse rétinienne ; LAF : lampe à fente ; PAMM : *paracentral acute middle maculopathy* (maculopathie médiane paracentrale aiguë) ; PPR : photocoagulation panrétinienne ; TTT : traitement.

© 2023, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

40.2. Stratégie de prise en charge des infections cornéennes

M. Labetoulle, T. Bourcier

La stratégie de prise en charge des infections de la cornée repose sur une analyse logique des signes et symptômes cliniques du patient, tout en prenant en compte les antécédents, le contexte de survenue et les facteurs de risque présents. À titre d'exemple, l'existence d'une zone nécrotique et/ou abcédée dans la cornée n'évoque pas en priorité les mêmes étiologies selon qu'il s'agisse d'un porteur de lentilles de contact ou d'une personne avec des antécédents herpétiques.

La conduite diagnostique repose donc à la fois sur une analyse sémiologique probabiliste (toujours), un prélèvement microbiologique de cornée (lorsque des signes de gravité ou d'atypicité sont cliniquement présents) ou encore sur une imagerie confocale du tissu cornéen infecté (parfois).

Les figures 40-2 à 40-9 ont pour seul objectif d'aider le clinicien dans la prise en charge médicale des infections cornéennes. Il s'agit par essence d'une simplification de la démarche thérapeutique, destinée seulement à indiquer les grandes lignes du raisonnement thérapeutique. Ces figures n'ont donc pas d'autre ambition que de servir de memento pour la prise de décision au quotidien, et ne se substituent en aucun cas aux articles de revue, rapports ou livres abordant spécifiquement et en détail les kératites bactériennes, virales, fongiques ou amibiennes [1–8].

Facteurs de risque d'une infection de la cornée

Antécédents d'infection virale
Contage viral
Baisse de la réponse anti-infectieuse
- Immunodépression
- Diabète mal équilibré
- Corticothérapie locale

Fragilité locale
- Syndrome sec, allergie sévère
- Kératopathie neurotrophique
- Œdème de cornée chronique
- Greffe de cornée, chirurgie réfractive
- Chirurgie oculaire récente
- Port de lentilles de contact
- Obstruction des voies lacrymales
- Troubles de la statique palpébrale, blépharites
- Traumatisme ± corps étranger cornéen

Situation particulière
- Nouveau-né
- Infections sexuellement transmissibles
- Trachome

Signes atypiques devant faire évoquer une étiologie non virale non bactérienne

Kératite amibienne
- Kératonévrite radiaire, épithéliopathie hyperalgique, pseudodendrite, anneau immunitaire, sclérite, uvéite, hypertonie

Kératite fongique
- Infiltrat à bords flous irréguliers
- Infiltrats satellites
- Infiltrat bombé, résistance aux antibiotiques
- Aggravation sous corticoïdes

Critères de gravité d'une kératite bactérienne

Règle des 1-2-3
- Tyndall ≥1
- Diamètre > 2 mm
- À moins de 3 mm de l'axe optique

Signes locaux associés
- Sclérite
- Fonte stromale
- Perforation (imminente ou avérée)
- Endophtalmie associée

Situations particulières
- Monophtalme, enfant, immunodépression
- Observance incertaine
- Kératites neurotrophiques sévères
- Diabète compliqué et déséquilibré

Fig. 40-2 ***Infections cornéennes : orientations diagnostiques.***

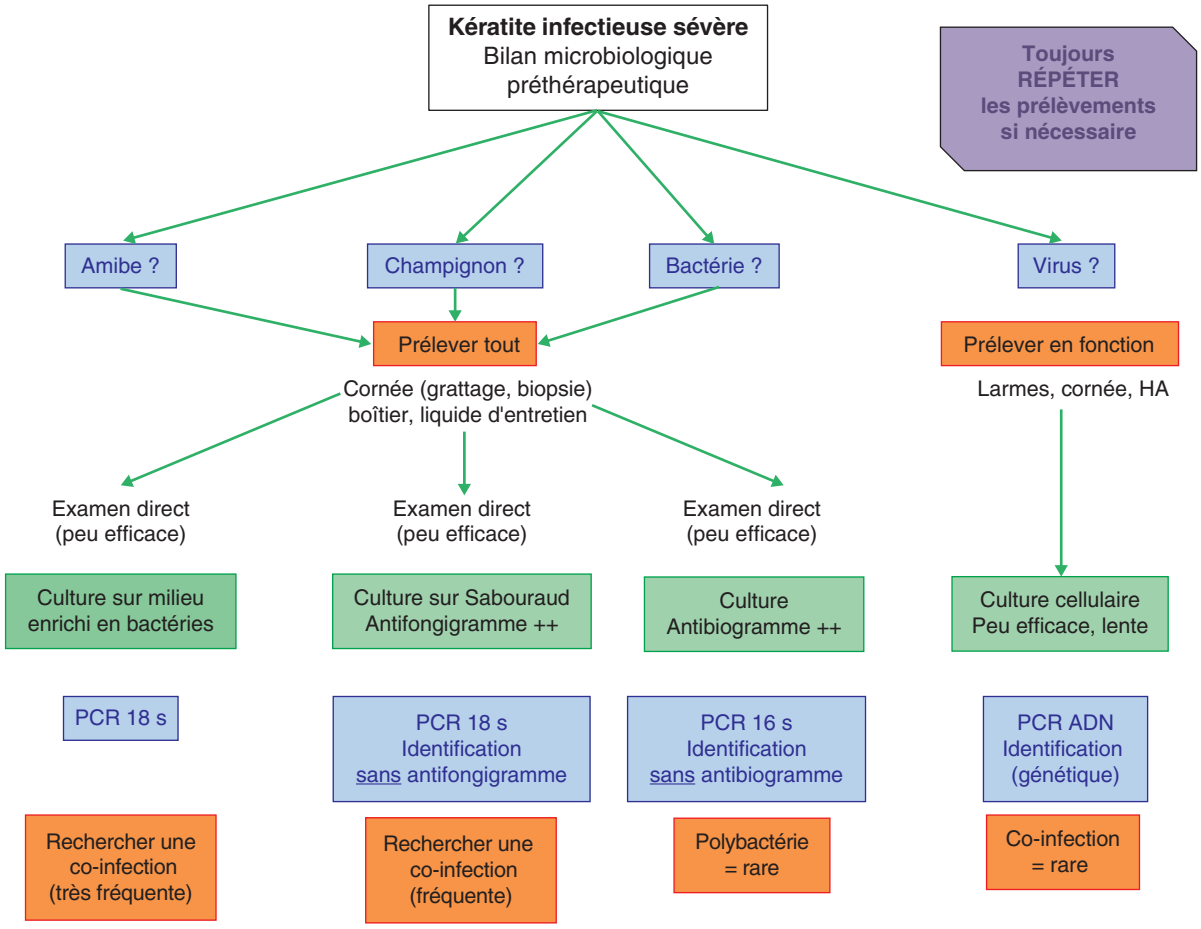


Fig. 40-3 ***Infections cornéennes : diagnostic microbiologique.***
HA : humeur aqueuse.

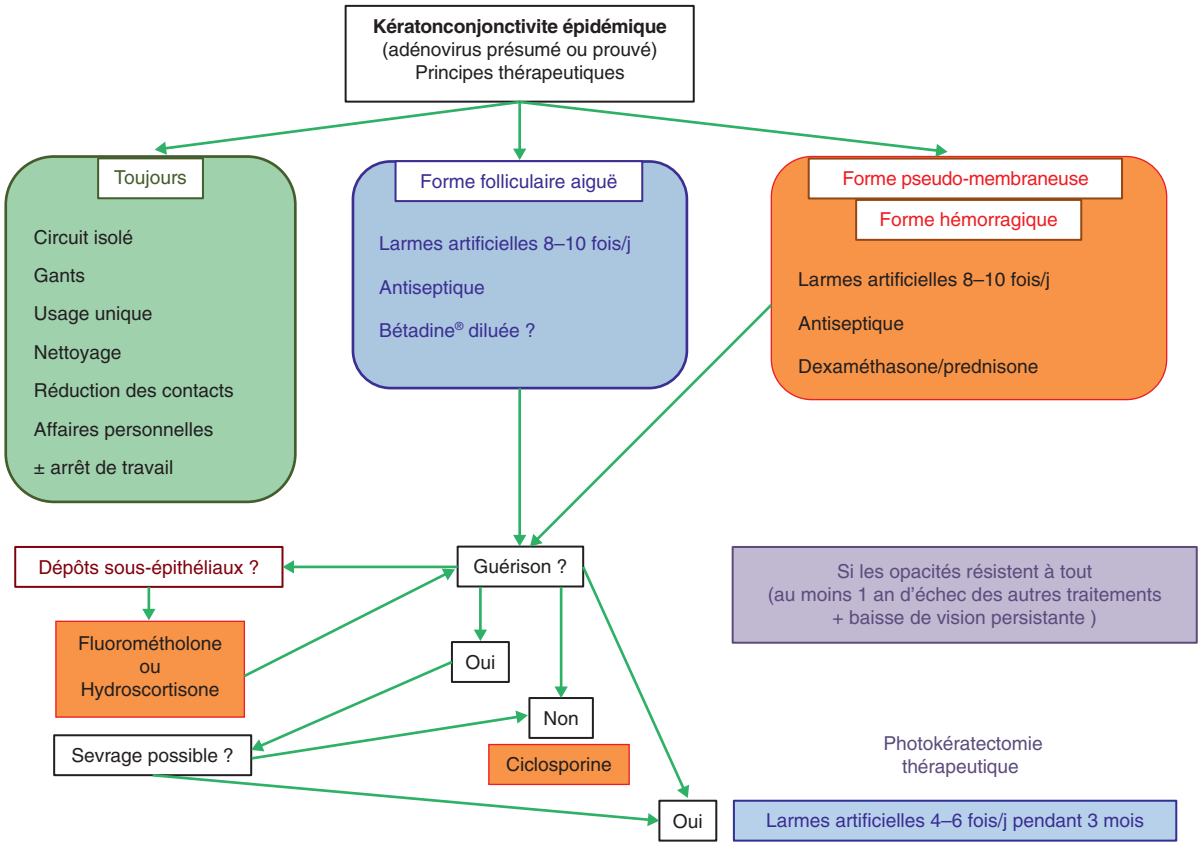


Fig. 40-4 ***Conduite à tenir devant une kératoconjonctivite épidémique.***

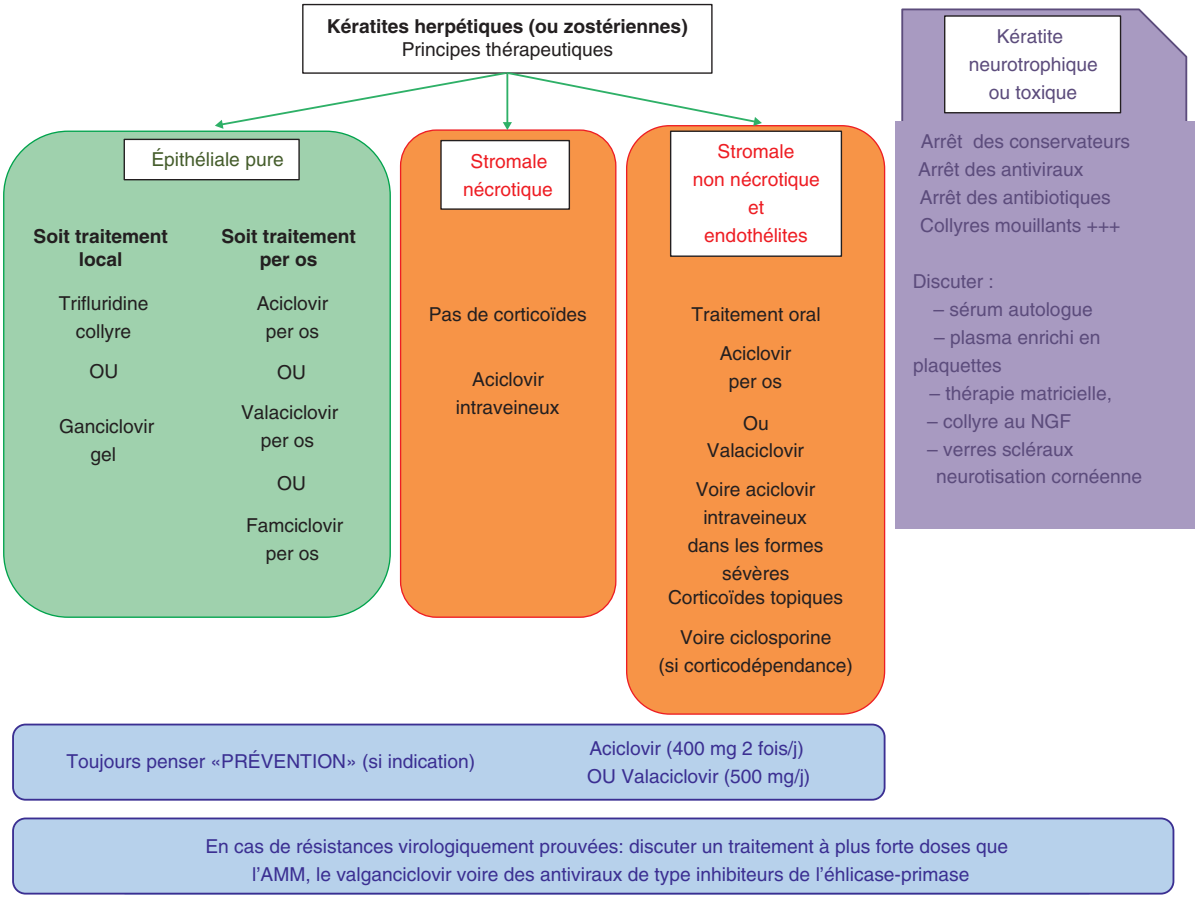


Fig. 40-5 ***Kératites herpétiques ou zostériennes : stratégies thérapeutiques.***

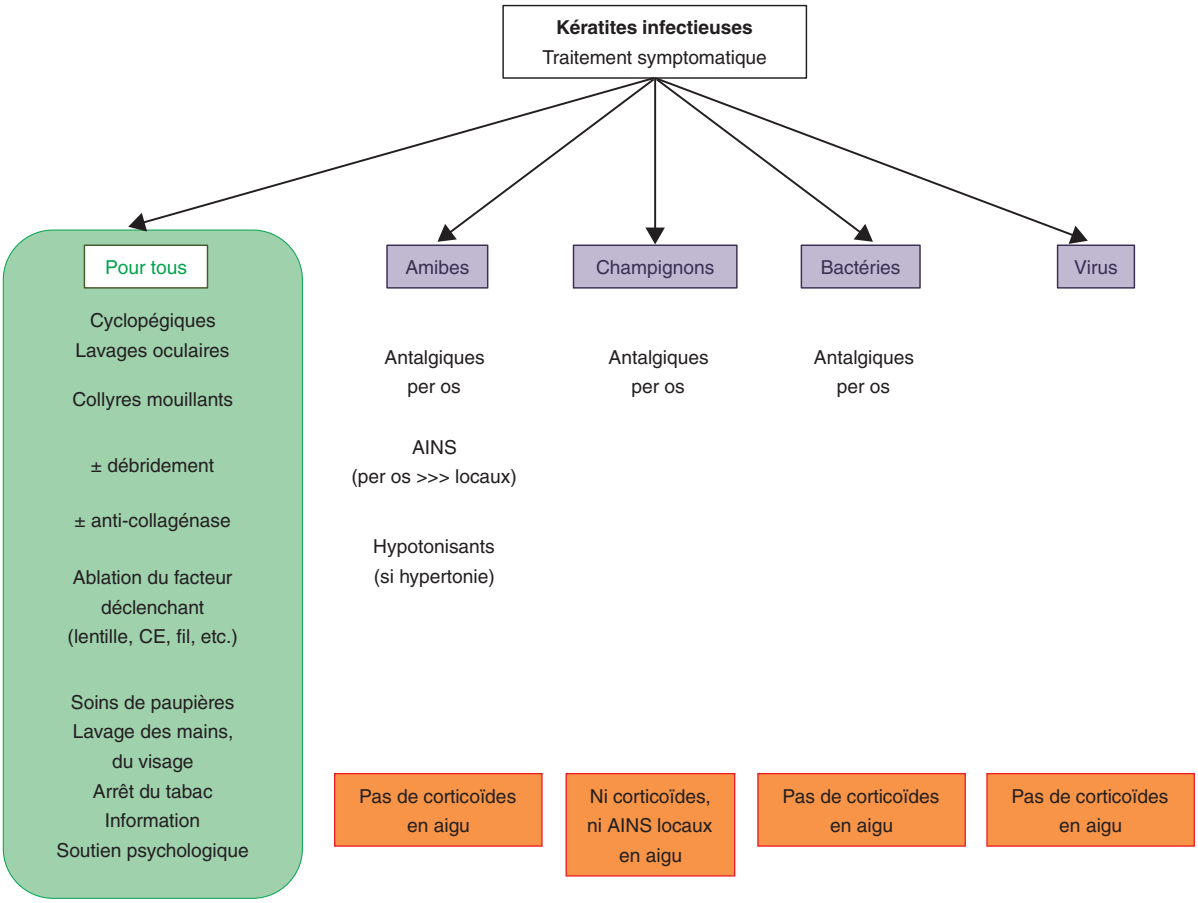


Fig. 40-6 ***Infections cornéennes : traitements adjuvants.***
CE : corps étranger.

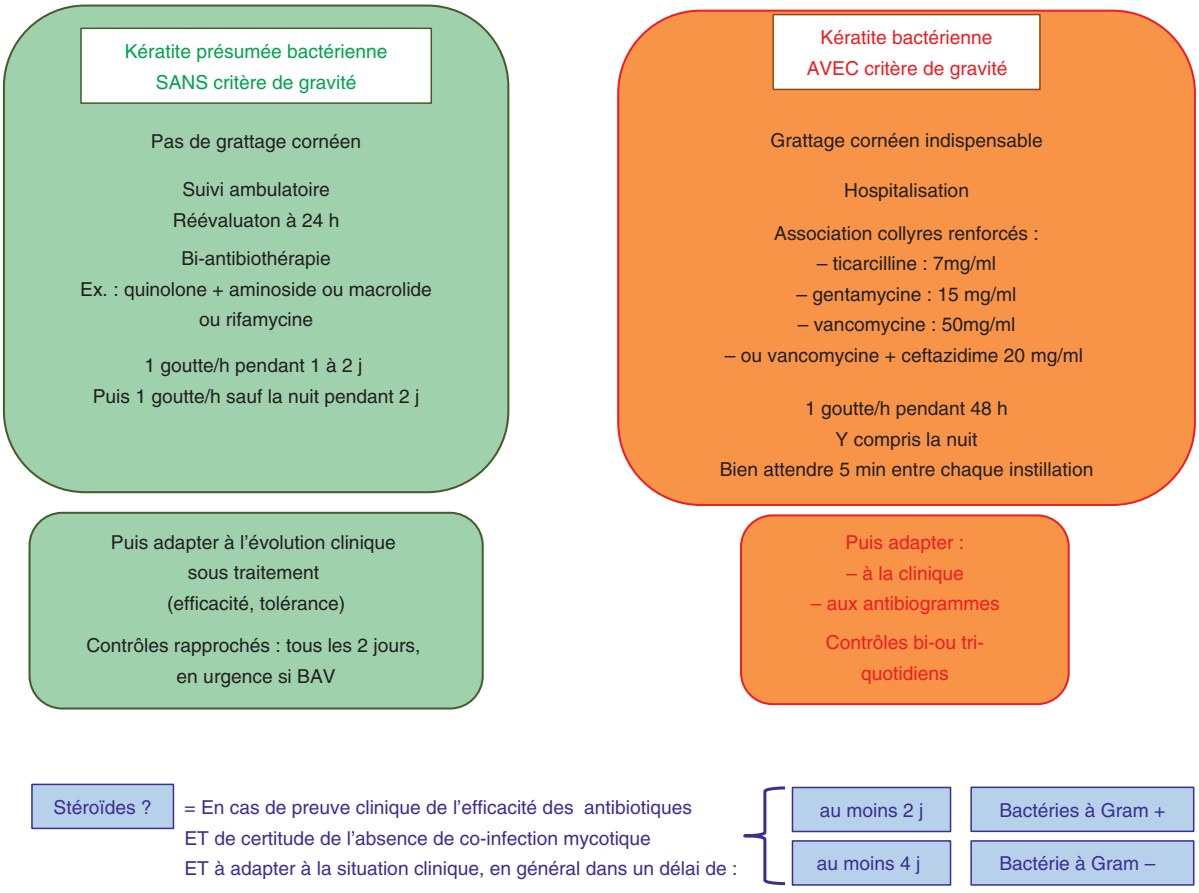


Fig. 40-7 ***Kératites bactériennes : stratégies thérapeutiques.***
BAV : baisse d'acuité visuelle.

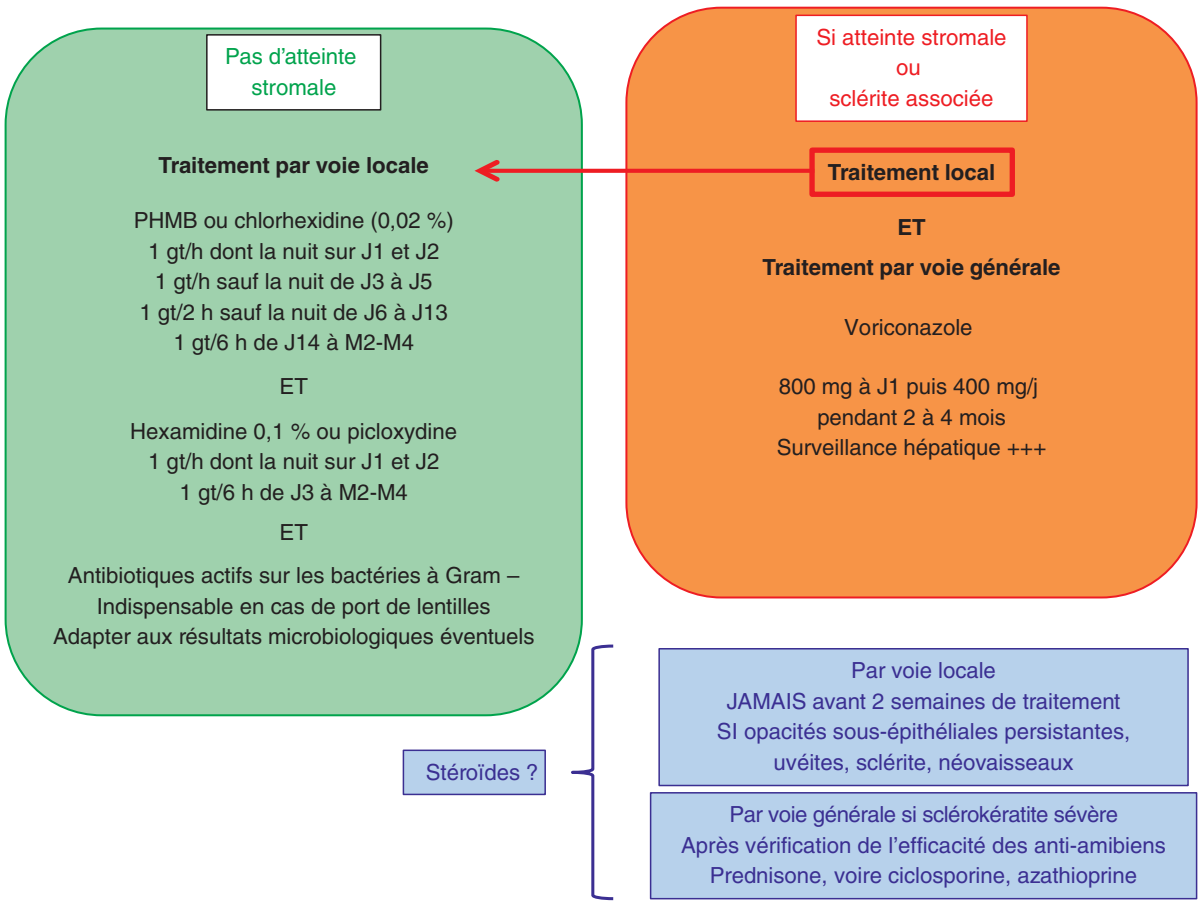


Fig. 40-8 ***Kératites amibiennes : stratégies thérapeutiques.***

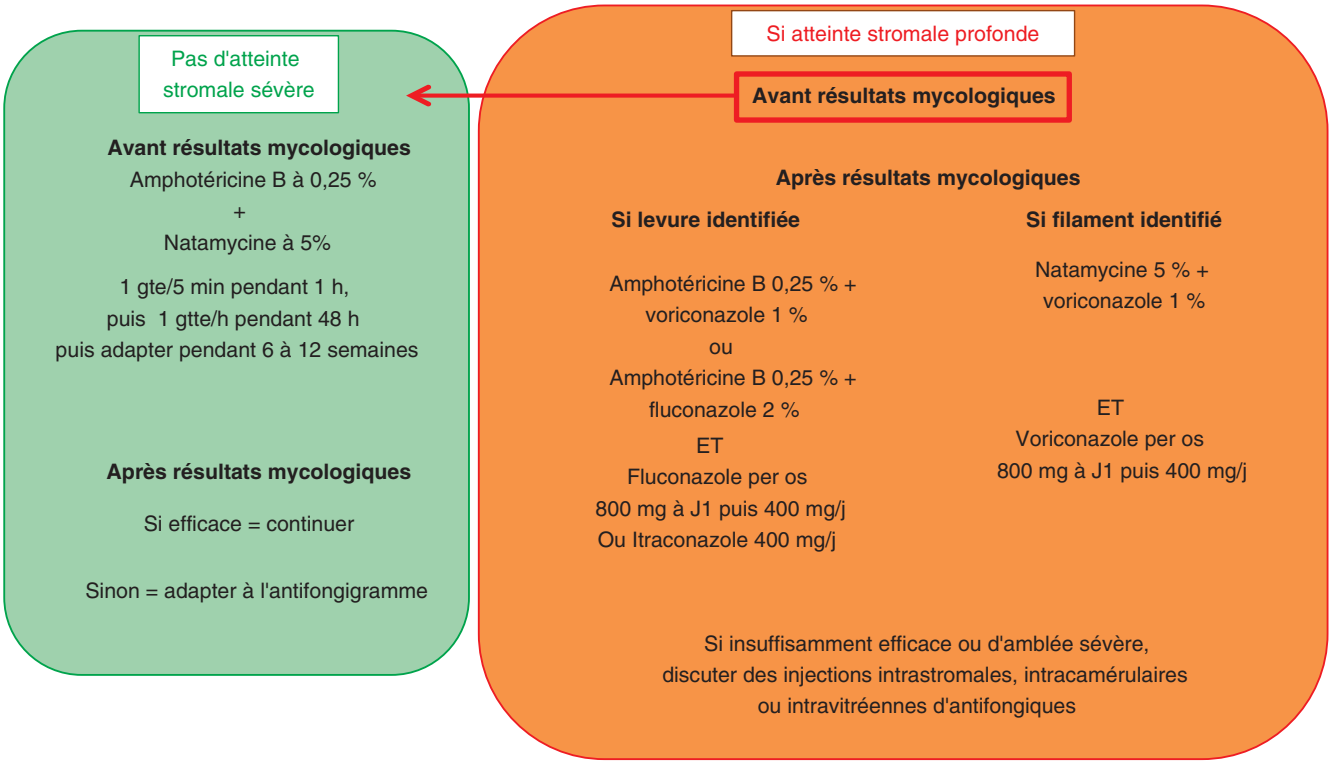


Fig. 40-9 ***Kératites fongiques : stratégies thérapeutiques.***

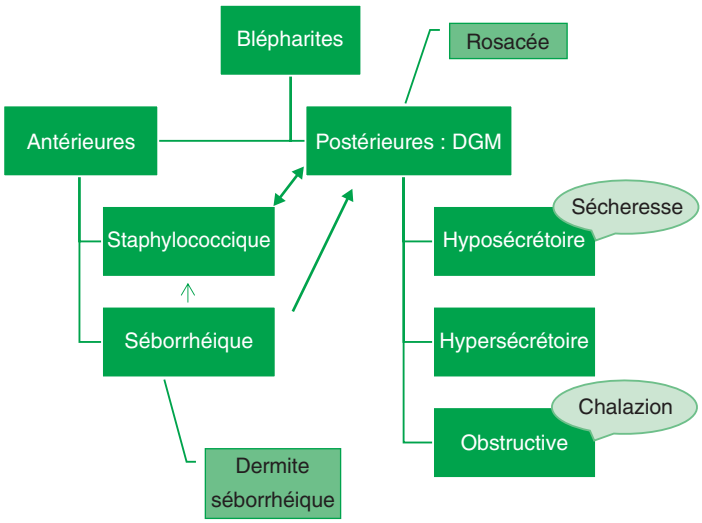


Fig. 40-10 ***Types de blépharites.***
DGM : dysfonctionnement des glandes de Meibomius.

40.3. Prise en charge des blépharites

X. Morel

Types de blépharites

Les types de blépharites sont indiqués dans la figure 40-10 ; voir aussi les figures 40-11 à 40-13.

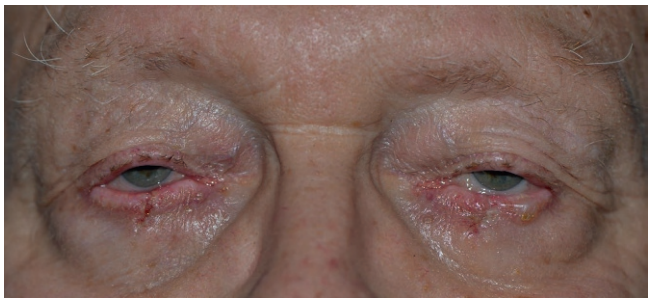


Fig. 40-11 ***Blépharite croûteuse.***



Fig. 40-12 ***Dysfonctionnement des glandes de Meibomius.***



Fig. 40-13 ***Granulome pyogénique sur chalazion.***

Signes cliniques (tableau 40-1)

Tableau 40-1 – Signes cliniques des blépharites.

	Antérieures		Postérieures
	Staphylococcique	**Séborrhéique**	**DGM**
Sécrétions	Squames, collerettes à la base des cils	Dépôts gras, collerettes graisseuses	Meibum cireux, stagnant, sort en faible quantité. Stade ultime, aspect pate de dentifrice voire absence
Télangiectasies Érythème Œdème		+ + +	+ + +
Perte des cils, trichiasis	Fréquente	Rare	Peut arriver sur les DGM évoluant au long cours
Ulcération palpébrale	Possible	–	–
Conjonctive	Rougeur légère à modérée, phlyctènes possibles	Légère rougeur	Rougeur légère à modérée, réaction papillaire de la conjonctive tarsale
Pathologie de surface	KPS, infiltrats cornéens, pannus, néovascularisation, amincissement cornéen, phlyctènes	KPS inférieure	KPS inférieure, infiltrats cornéens fins supérieurs et inférieurs, néovascularisation, pannus, ulcérations
Déficit aqueux des larmes	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Chalazions	Rares	Rares	Fréquents, parfois multiples
Orgelets	Fréquents	–	–
Maladie dermato-associée	Rarement, atopie	Dermatite séborrhéique	Rosacée

DGM : Dysfonctionnement des glandes de Meibomius ; KPS : kératite ponctuée superficielle.

Pathologies infectieuses et blépharites (tableau 40-2)

Tableau 40-2 – Pathologies infectieuses et blépharites.

Type d'agent infectieux	Pathologie
Bactéries	Impétigo (*Staphylococcus aureus*) Érysipèle (*Streptococcus pyogenes*) Blépharite du canthus externe (*Moraxella*)
Virus	Herpès simplex virus *Molluscum contagiosum* *Varicella zoster virus* Papillomavirus
Parasites	Pédiculose (*Phtirius pubis*) *Demodex folliculorum*

Autres pathologies et blépharites (tableau 40-3)

Tableau 40-3 – Autres pathologies et blépharites (liste non exhaustive).

Type	Pathologie
Dermatoses	Rosacée ++ Dermite séborrhéique + Dermatite atopique Psoriasis Ichtyose
Pathologies auto-immunes	Pemphigus Syndrome de Stevens-Johnson Lupus érythémateux systémique Dermatomyosites Maladie du greffon contre l'hôte
Traumatismes	Chimique Post-chirurgical Radiothérapie

Antibiotiques et blépharites

TÉTRACYCLINES

MÉCANISME D'ACTION

Les antibiotiques bactériostatiques sont utilisés dans le DGM plutôt pour leurs propriétés anti-inflammatoires que pour leur effet antibiotique. Ils diminueraient la production de lipases ainsi que le relargage de molécules inflammatoires telles que les acides gras libres. Ils modulent la fonction neutrophile et lymphocyte. Ils ont un effet anti-oxydatif par différents mécanismes incluant l'inhibition des métalloprotéinases et des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF-α, les MMP-8 et MMP-9. Ils sont anti-angiogéniques et anti-apoptotiques pour la surface oculaire.

Un essai randomisé versus placebo a comparé chez 60 patients atteints de DGM un groupe traité par larmes artificielles simplement à un groupe traité par larmes artificielles et minocyclines per os. Une supériorité statistiquement significative a été observée dans le deuxième groupe avec amélioration du *break-up time* (BUT), du test de Schirmer, de la coloration cornéenne à la fluorescéine, de l'apparence de la marge palpébrale et de la qualité du meibum. Une baisse de la concentration lacrymale cytokines, d'interleukines à 2 mois de traitement a aussi été observée [9].

POSOLOGIE

La posologie suivant les molécules utilisées est la suivante :

- doxycycline : 50 à 100 mg 1 à 2 fois par jour ;
- minocycline : 50 à 100 mg 1 à 2 fois par jour ;
- tétracycline : 250 mg 1 à 4 fois par jour.

La doxycycline et la minocycline sont plus lipophiles et pénètrent mieux dans les tissus oculaires et palpébraux.

Ces doses permettent d'obtenir une activité tant anti-inflammatoire qu'antibiotique au niveau de la surface oculaire excepté pour la minocycline, pour laquelle il a été montré une réduction de la flore chez des patients atteints de rosacée [10, 11].

La durée du traitement est en général de 3 mois [10].

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI (NON EXHAUSTIF)

Les contre-indications sont les suivantes : femme enceinte, allaitement, enfant de moins de 8 ans (coloration des dents, de la peau, des ongles de la sclère, de la conjonctive, de la langue et des os), hypersensibilité aux cyclines.

Les effets indésirables sont les suivants : photosensibilisation, troubles digestifs et hypertension intracrânienne.

AZITHROMYCINE

MÉCANISME D'ACTION

L'azithromycine est un macrolide avec un spectre d'action prédominant sur les bactéries à Gram positif. Elle inhibe la synthèse protéique des bactéries cibles en se liant à la molécule 23S ARNr du ribosome 50S.

Elle réduit la croissance des bactéries palpébrales, mais aussi inhibe les lipases bactériennes et l'inflammation conjonctivale.

Elle réduit l'expression et le relargage de molécules pro-inflammatoires comme le facteur nucléaire kappa B, l'IL-6, l'IL-8, l'IL-18, le TNF-α et le MMP-9 ARNm, et augmente l'expression du TGF-β1 qui a un effet anti-inflammatoire. De surcroît, les macrolides influencent la fonction des neutrophiles et des macrophages.

AZITHROMYCINE TOPIQUE

De nombreuses études ont prouvé l'efficacité de l'azithromycine topique (Azyter®) à 15 mg/g pour le traitement de la DGM [12, 13]. Une étude de cohorte sur 26 patients atteints de DGM avec instillation d'azithromycine 1 % 2 fois par jour pendant un mois a montré l'amélioration significative du BUT, du test de Schirmer ainsi que de la coloration cornéenne et conjonctivale [12].

AZITHROMYCINE PAR VOIE ORALE

L'azithromycine per os a été utilisée avec succès comme alternative aux cyclines per os pour le traitement de l'acné rosacée.

À la dose de 500 mg/jour pendant 3 jours à raison de trois cycles à 7 jours d'intervalle, l'amélioration était statistiquement cliniquement significative dans un essai prospectif portant sur 13 patients atteints de DGM [14].

Un essai randomisé incluant 110 patients atteints de DGM a comparé un traitement par azithromycine orale 500 mg/jour le premier jour, puis 250 mg/jour du 2e au 5e jour à un traitement par doxycycline 200 mg/jour pendant un mois. Le traitement par azithromycine serait supérieur concernant l'amélioration de la rougeur oculaire et l'image en fluorescence ; pour le reste de la symptomatologie, il n'y a pas de différence entre les deux groupes [15].

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI (NON EXHAUSTIF)

Il convient de prêter attention aux troubles cardiaques, avec une augmentation de l'intervalle QT et un risque d'arythmie ventriculaire et de torsade de pointe. Une prudence accrue est indispensable chez les patients avec : un allongement congénital ou documenté du QT ; un traitement par d'autres médicaments allongeant aussi le QT ; un trouble électrolytique (hypokaliémie, hypomagnésémie) ; une bradycardie, une arythmie cardiaque, une insuffisance cardiaque grave.

Des précautions sont aussi à observer dans les cas suivants : hypersensibilité aux macrolides, insuffisance hépatique, association avec les dérivés de l'ergot de seigle ou la colchicine.

Anti-inflammatoires et blépharite

CORTICOÏDES

Les corticoïdes en collyre ou en pommade peuvent trouver leur utilité dans le traitement des complications inflammatoires de la DGM comme le chalazion et la kératite marginale. On privilégiera bien sûr les traitements courts avec surveillance de la tension oculaire.

Une étude a comparé de façon prospective et randomisée le traitement des chalazions en trois groupes : le premier par application de compresses chaudes uniquement (10 minutes matin et soir avec massage) ; le deuxième par application de compresses chaudes, tobramycine collyre 0,3 % une goutte 3 fois par jour et tobramycine pommade en application cutanée le soir ; et le troisième groupe par application de compresses

chaudes, collyre tobramycine et dexaméthasone 3 fois par jour et tobramycine et dexaméthasone pommade en application cutanée le soir. La résolution complète à 5 semaines était observée chez 18 % des patients au total, 21 % dans le premier groupe, 16 % dans le deuxième et 18 % dans le troisième. Il en a été conclu l'absence de différence statistiquement significative entre les trois schémas thérapeutiques [16].

On notera que la plupart des articles de la littérature anglo-saxonne ne préconisent pas l'utilisation de pommade corticoïde en première ligne du traitement du chalazion [17].

Les corticoïdes retard (acétonide de triamcinolone) peuvent avoir un intérêt pour le traitement du chalazion en injection intralésionnelle. Une méta-analyse portant sur 8 publications comparant l'injection intralésionnelle de corticoïdes et le traitement par incision et curetage a été publiée en 2016 [18], concluant à la supériorité statistiquement significative de la chirurgie par rapport à l'injection intralésionnelle de corticoïdes.

CICLOSPORINE A

La ciclosporine A a une place de choix dans le traitement de la sécheresse oculaire, tout particulièrement pour sa composante inflammatoire, en inhibant la production de calcineurine et d'IL-2.

Il a également été montré qu'elle jouait un rôle dans le DGM avec une diminution de l'inflammation du bord libre, des télangiectasies, des inclusions des glandes de Meibomius, une amélioration de l'image en fluorescence et de la qualité des sécrétions des glandes de Meibomius [19].

Acides gras essentiels

Les acides gras essentiels (AGE) ont une action anti-inflammatoire. Une supplémentation orale par acides gras oméga 3 contribuerait à changer la concentration en acide gras dans le meibum [20]. Néanmoins, en 2018, une étude a comparé de façon prospective randomisée en double aveugle deux groupes de patients atteints de sécheresse oculaire modérée à sévère. Le premier bénéficiait d'une supplémentation par oméga 3 (1000 mg d'acide docosahexaénoïque et 2000 mg d'acide d'eicosapentaénoïque), le deuxième d'une supplémentation par placebo (huile d'olive). Il n'y avait pas de différence significative sur les scores de sécheresse oculaire entre les deux groupes [21].

Traitement du *Demodex*

Bien que la relation de causalité entre la présence de *Demodex* et le DGM ne soit pas clairement établie, une étude portant sur 150 patients a démontré la présence de *Demodex* chez 90 % des patients atteints de de blépharite antérieure et 60 % des patients atteints de DGM [22].

Le *Demodex folliculorum* endommage les cellules à la base des follicules pileux, entraînant une hyperkératinisation avec formation du manchon pelliculaire. Le *Demodex brevis* bloque physiquement les glandes de Meibomius, avec une réaction inflammatoire granulomateuse prédisposant au DGM et aux chalazions. De surcroît, *Demodex* peut servir de vecteur à certaines bactéries déclenchant une réaction inflammatoire et une réaction allergique par hypersensibilité.

TRAITEMENTS PAR HUILE D'ARBRE À THÉ

L'huile d'arbre à thé (HAT) est une huile essentielle dérivée des feuilles de *Melaleuca alternifolia*. Elle est riche en composés terpéniques (terpinène-4-ol, 1,8-cinéole, etc.) présentant des propriétés antibactériennes et antifongiques. Elle est inscrite à la Pharmacopée européenne sous le nom d'« huile essentielle de mélaleuca ». Elle a été décrite comme efficace dans le traitement des blépharites associées au *Demodex*. Un traitement d'un mois en application sur le bord libre palpébral éradiquerait la présence de *Demodex*, diminuerait l'inflammation du bord libre palpébral et de la surface oculaire, et diminuerait la concentration d'IL-1β et d'IL-17 [23, 24]. L'HAT aurait également des propriétés antibactériennes et antifongiques.

Il existe néanmoins des dermatites de contact et des réactions d'hypersensibilité aux composants de l'HAT, et il a été suggéré de principalement utiliser le terpinène-4-ol, le composant le plus efficace contre *Demodex*. Il est présent dans les lingettes de Blephademodex® commercialisées en France.

Une revue de la littérature Cochrane a repris en 2020 l'ensemble des publications concernant l'utilisation de l'HAT pour les blépharites et conclu à une incertitude concernant l'efficacité de ce traitement sur le court terme en dosage de 5 à 50 % [25].

AUTRES TRAITEMENTS DU *DEMODEX*

POMMADE D'OXYDE DE MERCURE

Les pommades ophtalmologiques à base d'oxyde de mercure, dont la Pommade Maurice®, mais aussi Ophtergine® et Oxyde mercurique jaune®, ont été retirées du marché en France en 2010.

IVERMECTINE

Une étude portant sur 24 yeux de 12 patients avec blépharite postérieure et présence de *Demodex folliculorum* dans les cils a évalué un traitement par ivermectine 200 µg/kg, une dose à J0 et J7. Le nombre de *Demodex* à un mois avait statistiquement diminué, avec amélioration du test de Schirmer et du BUT [26].

Traitements non médicamenteux du DGM

EXPRESSION DU MEIBUM

DISPOSITIFS ÉLECTRONIQUES DE CHAUFFAGE/MASSAGE DES PAUPIÈRES

L'expression mécanique du meibum est fondamentale dans la prise en charge du DGM. Elle est facilitée par le réchauffement préalable de la paupière et, aux classiques compresses chaudes et massage manuel, on peut ajouter un traitement plus sophistiqué par des dispositifs électroniques automatisés.

Le Lipiflow® est un dispositif de thermothérapie pulsée avec massage palpébral séquentiel. Des coques à usage unique sont disposées sur le globe oculaire. La chaleur est délivrée directe-

ment aux glandes de Meibomius par la conjonctive palpébrale, à la fois pour les paupières supérieures et inférieures. Une pression séquentielle est en même temps exercée par un système gonflable sur le versant cutané de la paupière.

Le traitement, qui dure 12 minutes, améliorerait les scores de sécrétion des glandes de Meibomius, le BUT, le nombre de glandes fonctionnelles, l'épaisseur de la couche lipidique, la rougeur oculaire, la sensation de sécheresse oculaire et l'irritation, mesurées par les scores des questionnaires OSDI et SPEED.

Une méta-analyse des publications sur le sujet publiée en 2021 a porté sur 10 études randomisées, avec un total de 761 patients. Étaient améliorés de façon significative l'image en fluorescence, les questionnaires de sécheresse oculaire OSDI et SPEED, ainsi que le score de sécrétion des glandes de Meibomius (MGGYLS et MGYSS). Les effets secondaires étaient comparables dans les deux groupes [27].

Une étude randomisée portant sur 400 yeux a comparé l'efficacité à 3 mois d'une séance unique de Lipliflow® à des compresses chaudes biquotidiennes pendant 10 minutes avec hygiène palpébrale. La qualité des sécrétions meibomiennes et les symptômes de sécheresse oculaire étaient améliorés de façon statistiquement significative dans le premier groupe [28].

Une autre étude a comparé l'efficacité d'une séance unique de Lipliflow® à la prise quotidienne de doxycycline pendant 3 mois. Le premier groupe montre une supériorité dans les mesures de sécheresse oculaire (score SPEED), le BUT, l'image en fluorescence et la fonction des glandes de Meibomius [29].

SONDAGE DES GLANDES DE MEIBOMIUS

Des sondes de diverses tailles sont introduites dans les orifices des glandes de Meibomius. Le geste est effectué à la lampe à fente et faciliterait l'expression du meibum bloqué.

TRAITEMENT PAR LUMIÈRE PULSÉE

Le traitement par lumière pulsée (*intense pulsed light therapy* [IPL]) est utilisé depuis une vingtaine d'années en dermatologie pour améliorer l'aspect de la peau, en particulier pour les lésions vasculaires de la rosacée cutanée. Le principe est celui de l'application d'une lumière de haute intensité avec une longueur d'onde de 500 à 1200 nm.

Concernant le DGM, l'IPL améliorerait la rougeur et l'œdème du bord libre palpébral, la viscosité du meibum, l'expression des sécrétions meibomiennes, l'épaisseur de la couche lipidique des larmes, leur osmolarité, le BUT, l'image en fluorescence et l'injection des vaisseaux conjonctivaux.

Les mécanismes d'action de l'IPL sur le DGM seraient les suivants : thrombose des télangiectasies palpébrales avec réduction des médiateurs pro-inflammatoires ; liquéfaction du meibum ; réduction de l'infestation par *Demodex* ; modification de l'architecture des glandes de Meibomius ; photomodulation [30].

Une revue de la littérature publiée en 2020 a porté sur l'efficacité de l'IPL dans le DGM. Sur 12 études retenues, cinq souffraient de potentiels conflits d'intérêts, mais toutes les études rapportaient une amélioration du BUT, de l'image en fluorescence, de la qualité et de l'expression du meibum, de l'expression du meibum, des scores OSDI et SPEED. Les effets secondaires étaient rares (érythème, vésicules, perte des cils, corps flottants) [31].

NEUROSTIMULATION

L'introduction dans les fosses nasales d'un dispositif (TrueTear®, Allergan) exciterait le nerf ethmoïdal antérieur et le réflexe de stimulation lacrymale par l'intermédiaire des fibres parasympathiques du VII. Ces dernières induisent la sécrétion de larmes par les glandes lacrymales, la production des glandes de Meibomius et des cellules caliciformes conjonctivales [32].

40.4. Traitement de l'œdème maculaire diabétique en 2023

P. Massin

Introduction

L'arsenal thérapeutique de l'œdème maculaire diabétique (OMD) est large, mais nécessaire car l'OMD n'est pas une entité unique. Il résulte de plusieurs mécanismes pathogéniques qui peuvent être associés (rupture de la barrière hématorétinienne, altération des mécanismes de déshydratation de la rétine), et peut être aggravé par des facteurs systémiques, tels que l'hypertension artérielle (HTA), ou oculaires, tels qu'une traction vitréomaculaire. Il existe donc plusieurs formes cliniques de l'OMD et il est important, avant d'entreprendre son traitement, de réaliser un bilan pré thérapeutique complet, qui guidera les choix thérapeutiques [33, 34].

Bilan préthérapeutique

Le bilan préthérapeutique a pour but de phénotyper l'OMD, mais également le patient (fig. 40-14). En effet, l'OMD s'inscrit dans le cadre d'une pathologie systémique dont il est l'une des complications et il est donc essentiel de recueillir l'ensemble des données concernant le diabète et les facteurs de risque associés

Bilan préthérapeutique

Interrogatoire	– Âge du patient – Type de diabète, durée et traitement – Qualité de l'équilibre glycémique (HbA1c) – Équilibre de la pression artérielle – Fonction rénale (protéinurie, fonction rénale) – Existence d'une dyslipidémie, d'apnées du sommeil
Coopération interdisciplinaire	
Examen clinique	– Acuité visuelle, examen biomicroscopique – Photographies couleurs du fond d'œil (pôle postérieur et périphérie) : sévérité de la rétinopathie diabétique associée
Examens complémentaires	– OCT : épaisseur maculaire, localisation de l'OMD, interface vitréomaculaire, altérations des structures intrarétiniennes – OCT-angiographie : perfusion capillaire maculaire – Angiographie : source des diffusions, perfusion maculaire

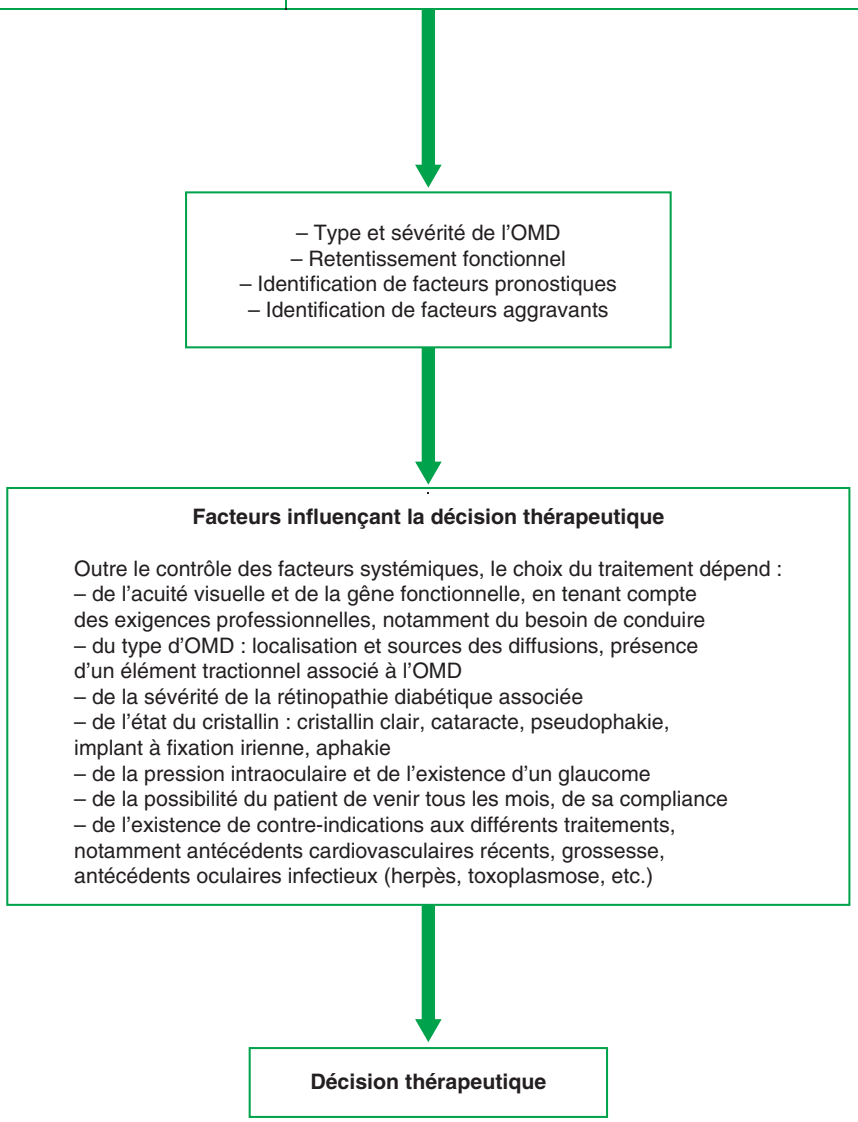


Fig. 40-14 ***Démarche thérapeutique devant un œdème maculaire diabétique (OMD).***

(HTA, dyslipidémie, etc.) susceptibles d'aggraver l'OMD. Une collaboration interdisciplinaire avec le diabétologue, le médecin généraliste, le cardiologue, etc. est un préalable indispensable à la bonne prise en charge d'un OMD.

Outre l'examen ophtalmologique complet, le bilan préthérapeutique comprend les examens complémentaires permettant de caractériser l'OMD, de préciser sa sévérité, l'association de facteurs tractionnels aggravants, et l'existence de facteurs pré-

dictifs péjoratifs pour l'acuité visuelle (atrophie étendue des photorécepteurs ou amincissement de la rétine interne, par exemple).

Au terme de ce bilan, il est ensuite nécessaire de faire la synthèse des facteurs influençant la décision thérapeutique.

Traitement de l'œdème maculaire diabétique

L'algorithme thérapeutique devant un OMD est présenté dans la figure 40-15 [35].

ÉQUILIBRE DES FACTEURS SYSTÉMIQUES

L'équilibre des facteurs systémiques est toujours indispensable, en particulier l'équilibre tensionnel, de la fonction rénale, avec aussi la recherche d'apnées du sommeil.

En cas de grand déséquilibre initial des facteurs systémiques lors de la prise en charge initiale de l'OMD, on peut attendre 2 à 3 mois avant d'instaurer un traitement par injections intravitréennes (IVT), l'équilibration des facteurs systémiques pouvant permettre d'améliorer l'OMD, au moins partiellement. Sinon, l'équilibration des facteurs systémiques est menée conjointement au traitement de l'OMD, permettant d'obtenir une meilleure réponse au traitement par injections IVT.

TRAITEMENT OPHTALMOLOGIQUE DE PREMIÈRE INTENTION

Le moment du début du traitement dépend essentiellement de l'acuité visuelle.

EN L'ABSENCE DE BAISSE DE L'ACUITÉ VISUELLE

Outre l'équilibre des facteurs systémiques, le seul traitement à envisager est celui d'éventuelles fuites focales accessibles au traitement par laser. Il est débuté sans tarder lorsqu'une menace visuelle existe, notamment en cas d'œdème maculaire modéré ou sévère. Le traitement est réalisé avec une intensité modérée et à distance prudente du centre de la macula. Seules les lésions (notamment les micro-anévrismes) situées à plus de 750 à 1000 µ du centre de la macula sont traitées.

Sinon, une surveillance est recommandée. Les données du protocole V du DRCR.net n'ont pas montré d'intérêt à débuter le traitement par injections IVT tant que l'acuité visuelle est normale [36].

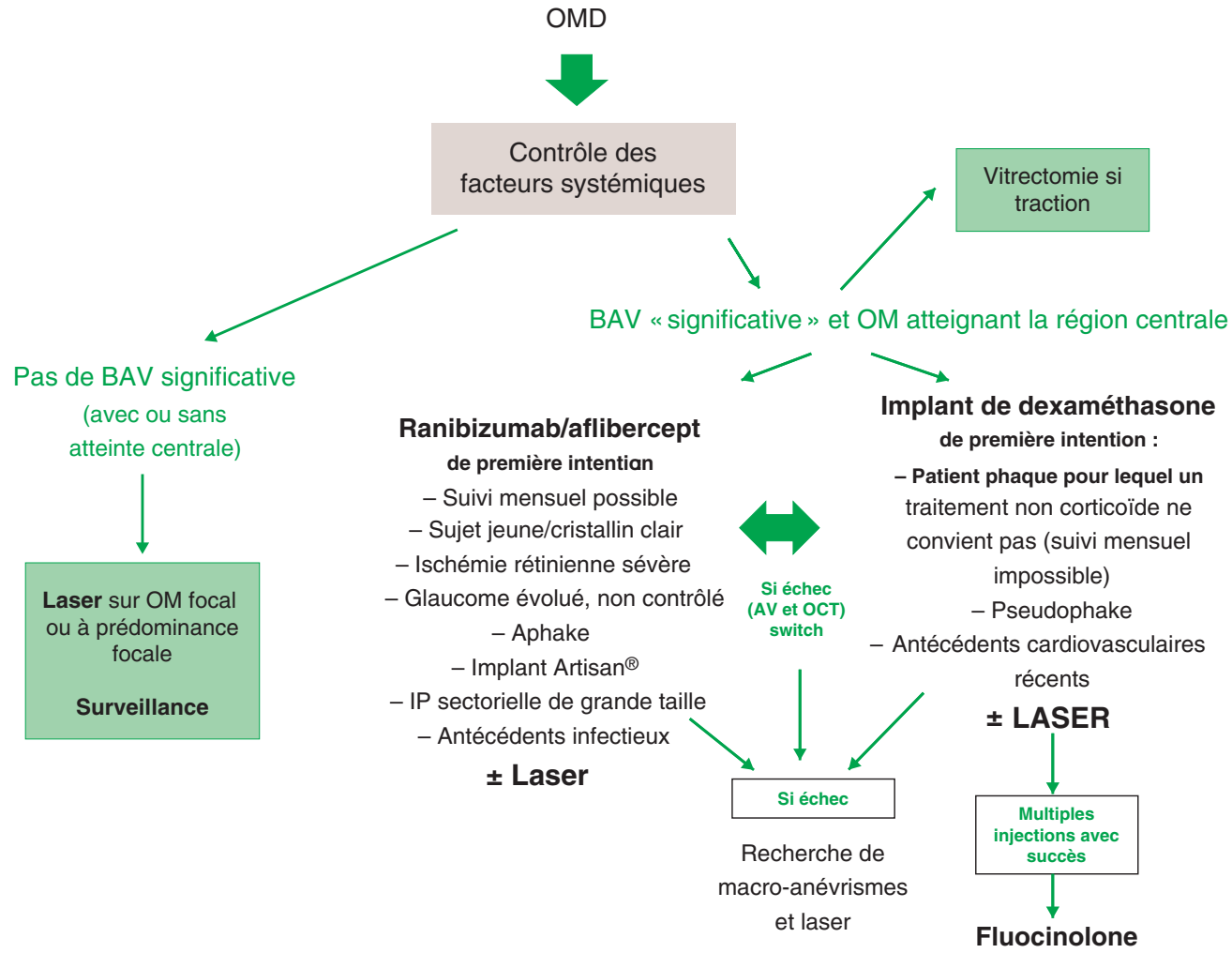


Fig. 40-15 ***Algorithme thérapeutique devant un œdème maculaire diabétique (OMD).***
BAV : baisse d'acuité visuelle ; IP : iridectomie périphérique.

S'IL EXISTE UNE BAISSE DE L'ACUITÉ VISUELLE SIGNIFICATIVE DUE À UN ŒDÈME MACULAIRE SÉVÈRE ATTEIGNANT LA RÉGION CENTRALE

Le traitement de première intention consiste dans la majorité des cas à réaliser des injections IVT d'anti-VEGF ou de corticoïdes. Même s'il n'y a pas d'urgence à traiter, il est recommandé de ne pas trop attendre, un retard excessif à la mise en route du traitement par injections étant délétère pour l'acuité visuelle. Au vu des données publiées, notamment du protocole T [37], il paraît légitime de débuter le traitement par injections dès que l'acuité visuelle chute à 7/10es, Parinaud 3 ou moins.

Trois types de traitement par injections IVT peuvent être proposés en première intention : le ranibizumab, l'aflibercept ou l'implant de dexaméthasone.

Le traitement par injections mensuelles d'anti-VEGF (ranibizumab ou aflibercept) est proposé en première intention :

- d'autant plus qu'il existe une ischémie rétinienne périphérique sévère, et a fortiori une rubéose irienne ;
- en l'absence de contre-indications aux anti-VEGF : antécédents cardiovasculaires récents (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral datant de moins de 3 mois) ;
- mais à condition qu'un suivi mensuel soit possible, indispensable au cours de la première année ;
- en cas de contre-indications à l'implant de dexaméthasone.

Le choix entre les deux anti-VEGF disponibles, ranibizumab ou aflibercept, est laissé à la libre appréciation des ophtalmologistes prescripteurs.

Le traitement par injections IVT de l'implant de dexaméthasone peut être proposé en première intention, conformément à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) : chez le patient pseudophake et chez le patient phake, pour lequel un traitement non corticoïde ne convient pas, particulièrement lorsqu'un suivi mensuel n'est pas possible (difficultés de déplacement, patient peu compliant, ou ne souhaitant pas venir tous les mois), ou lorsqu'il existe des contre-indications au traitement par anti-VEGF (voir ci-dessus). S'il s'agit d'un sujet jeune, dont le cristallin est clair, il doit être prévenu du risque de cataracte lié à l'utilisation des corticoïdes.

Ce traitement est contre-indiqué en cas de glaucome évolué ou non équilibré. Il est habituel de ne pas l'utiliser chez des glaucomateux traités par bithérapie, en cas d'aphakie, en présence d'un implant à fixation irienne, ou d'une iridectomie périphérique de grande taille et en cas d'antécédents infectieux oculaires (herpès, toxoplasmose, etc.).

Un traitement pas laser peut être proposé, comme éventuel complément du traitement par injections IVT sur des zones résiduelles d'épaississement périfovéal, en respectant les précautions déjà énoncées.

Une vitrectomie peut être proposée en cas d'OMD tractionnel, c'est-à-dire s'il existe une traction vitréomaculaire évidente en OCT, ou une membrane épimaculaire épaisse en cas d'OM sévère responsable d'une baisse visuelle. S'il existe un doute sur l'existence d'une traction, une vitrectomie peut être proposée devant l'échec des traitements par injections IVT.

TRAITEMENT DE DEUXIÈME INTENTION

En cas d'inefficacité du traitement intravitréen initial, un changement de traitement, en utilisant d'autres médicaments, peut être effectué, en respectant les contre-indications respectives.

Un traitement par implant d'acétonide de fluocinolone peut être proposé aux patients insuffisamment répondeurs aux traitements par anti-VEGF. S'agissant d'un traitement de longue durée, il paraît logique de le proposer aux patients pour lesquels une efficacité des corticoïdes intravitréens de plus courte durée a déjà été démontrée, et n'ayant pas présenté d'hypertonie oculaire sévère lors des précédents traitements par corticoïdes.

Enfin, en cas d'OMD sévère et chronique ne répondant pas au traitement par injections IVT, la recherche de macro-anévrismes alimentant l'OMD par OCT et angiographie, et leur photocoagulation par laser peuvent être bénéfiques pour la résolution de l'OMD.

CAS PARTICULIERS

- Grossesse : il est recommandé de ne pas traiter l'OMD pendant la grossesse, celui-ci disparaissant après l'accouchement dans la majorité des cas. Les traitements par anti-VEGF doivent être évités, et les corticoïdes sont peu recommandés, les patientes étant jeunes, et phakes dans la majorité des cas. Néanmoins, le site du CRAT autorise l'utilisation du ranibizumab quel que soit le terme de la grossesse et chez la femme allaitante [38].
- Rétinopathie diabétique floride et OMD : l'association d'injections d'anti-VGEF avec la photocoagulation panrétinienne (PPR) est recommandée.
- La chirurgie de la cataracte peut aggraver un OMD préexistant. En cas d'OMD préexistant atteignant la région centrale, un traitement par injections IVT d'anti-VEGF ou par implant de dexaméthasone est entrepris avant la chirurgie et poursuivi en postopératoire. En cas d'apparition d'un OMD après la chirurgie, le traitement de choix est l'implant de dexaméthasone en l'absence de contre-indications, du fait de la composante inflammatoire.

BIBLIOGRAPHIE

Les références peuvent être consultées en ligne à l'adresse suivante : http://www.em-consulte.com/e-complement/477020.

Bibliographie

40.2. Stratégie de prise en charge des infections cornéennes

[1] Labetoulle M, Rousseau A, M'Garrech M, et al. Stratégies thérapeutiques dans les atteintes virales de la surface oculaire. In: Pisella PJ, et al., editors. Surface oculaire. Rapport de la Société française d'ophtalmologie. Paris: Elsevier Masson; 2015. p. 655–65.
[2] Labetoulle M, Rousseau A, M'Garrech M, et al. Antiviraux et traitements associés. In: Pisella PJ, et al., editors. Surface oculaire. Rapport de la Société française d'ophtalmologie. Paris: Elsevier Masson; 2015. p. 556–60.
[3] Labetoulle M, Rousseau A, Bourcier T. Atteintes herpétiques du segment antérieur de l'œil : aspects épidémiologiques, cliniques et diagnostiques. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). Ophtalmologie, 21-200-D-20 2014.
[4] Labetoulle M, Rousseau A, Bourcier T. Atteintes herpétiques du segment antérieur de l'œil : aspects thérapeutiques. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). Ophtalmologie, 21-200-D-21 2014.
[5] Labetoulle M, Rousseau A, Bourcier T, Zona ophtalmique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). Ophtalmologie, 21-470-D-15 2018.
[6] Bourcier T, Bouheraoua N, Gomart G, et al. Kératites bactériennes. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). Ophtalmologie, 21-200-D-22 2019.
[7] Gomart G, Gueudry J, Rousseau A, et al. Kératites amibiennes. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). Ophtalmologie, 21-200-D-25 2020.
[8] Bourcier T, Sauer A, Dory A, et al. Kératites fongiques. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). Ophtalmologie, 21-200-D-27 2017.

40.3. Prise en charge des blépharites

[9] Lee H, Min K, Kim EK, Kim TI. Minocycline controls clinical outcomes and inflammatory cytokines in moderate and severe meibomian gland dysfunction. Am J Ophthalmol 2012;154(6):949–57.
[10] Aronowicz JD, Shine WE, Oral D, et al. Short term oral minocycline treatment of meibomianitis. Br J Ophthalmol 2006;90(7):856–60.
[11] Ta CN, Shine WE, McCulley JP, et al. Effects of minocycline on the ocular flora of patients with acne rosacea or seborrheic blepharitis. Cornea 2003;22(6):545–8.
[12] Opitz DL, Tyler KF. Efficacy of azithromycin 1 % ophthalmic solution for treatment of ocular surface disease from posterior blepharitis. Clin Exp Optom 2011;94(2):200–6.
[13] Haque RM, Torkildsen GL, Brubaker K, et al. Multicenter open-label study evaluating the efficacy of azithromycin ophthalmic solution 1 % on the signs and symptoms of subjects with blepharitis. Cornea 2010;29(8):871–7.
[14] Igami TZ, Holzchuh R, Osaki TH, et al. Oral azithromycin for treatment of posterior blepharitis. Cornea 2011;30(10):1145–9.
[15] Kashkouli MB, Fazel AJ, Kiavash V, et al. Oral azithromycin versus doxycycline in meibomian gland dysfunction : a randomised double-masked open-label clinical trial. Br J Ophthalmol 2015;99(2):199–204.
[16] Wu AY, Gervasio KA, Gergoudis KN, et al. Conservative therapy for chalazia : is it really effective. Acta Ophthalmol 2018;96(4):e503–9.
[17] Lee H, Chung B, Kim KS, et al. Effects of topical loteprednol etabonate on tear cytokines and clinical outcomes in moderate and severe meibomian gland dysfunction : randomized clinical trial. Am J Ophthalmol 2014;158(6):1172–83.
[18] Aycinena AR, Achiron A, Paul M, Burgansky-Eliash Z. Incision and curettage versus steroid injection for the treatment of chalazia : a meta-analysis. Ophthalmic Plast Reconstr Surg 2016;32(3):220–4.
[19] Perry HD, Doshi-Carnevale S, Donnenfeld ED, et al. Efficacy of commercially available topical cyclosporine A 0.05 % in the treatment of meibomian gland dysfunction. Cornea 2006;25(2):171–5.
[20] Macsai MS. The role of omega-3 dietary supplementation in blepharitis and meibomian gland dysfunction (an AOS thesis). Trans Am Ophthalmol Soc 2008;106:336–56.
[21] Asbell PA, Maguire MG, Pistilli MY, et al. n-3 fatty acid supplementation for the treatment of dry eye disease. N Engl J Med 2018;378:1681–90.
[22] Bhandari V, Reddy JK. Blepharitis : always remember demodex. Middle East Afr J Ophthalmol 2014;21(4):317–20.
[23] Kheirkhah A, Casas V, Li W, et al. Corneal manifestations of ocular demodex infestation. Am J Ophthalmol 2007;143(5):743–9.
[24] Kim JH, Chun YS, Kim JC. Clinical and immunological responses in ocular demodecosis. J Korean Med Sci 2011;26(9):1231–7.
[25] Savla K, Le JT, Pucker AD. Tea tree oil for Demodex blepharitis. Cochrane Database Syst Rev 2020;6(6), CD013333.
[26] Holzchuh FG, Hida RY, Moscovici BK, et al. Clinical treatment of ocular Demodex folliculorum by systemic ivermectin. Am J Ophthalmol 2011;151(6):1030–4.
[27] Hu J, Zhu S, Liu X. Efficacy and safety of a vectored thermal pulsation system (Lipiflow®) in the treatment of meibomian gland dysfunction : a systematic review and meta-analysis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2022;260(1):25–39.
[28] Blackie CA, Coleman CA, Holland EJ. The sustained effect (12 months) of a single dose vectored thermal pulsation procedure for meibomian gland dysfunction and evaporative dry eye. Clin Ophthalmol 2016;10:1385–96.
[29] Hagen KB, Bedi R, Blackie CA, Christenson-Akagi KJ. Comparison of a single-dose vectored thermal pulsation procedure with a 3-month course of daily oral doxycycline for moderate-to-severe meibomian gland dysfunction. Clin Ophthalmol 2018;12:161–8.
[30] Cote S, Zhang AC, Ahmadzai V, et al. Intense pulsed light (IPL) therapy for the treatment of meibomian gland dysfunction. Cochrane Database Syst Rev 2020;3(3), CD013559.
[31] Wladis EJ, Aakalu VK, Foster JA, et al. Intense pulsed light for meibomian gland disease : a report by the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology 2020;127(9):1227–33.
[32] Sheppard JD, Torkildsen GL, Geffin JA, et al. Characterization of tear production in subjects with dry eye disease during intranasal tear neurostimulation : Results from two pivotal clinical trials. Ocul Surf 2019;17(1):142–50.

40.4 Traitement de l'œdème maculaire diabétique en 2023

[33] Creuzot C, Massin P. Œdème maculaire diabétique. In: Œdèmes maculaires. Rapport de la Société française d'ophtalmologie. Paris: Elsevier Masson; 2016. p. 310–56.
[34] Massin P, Baillif S, Creuzot C, et al. Œdème maculaire diabétique : diagnostic et bilan préthérapeutique. J Fr Ophtalmol 2015;38(9):e187–9.
[35] Massin P, Baillif S, Creuzot C, et al. Fiche d'information aux médecins : traitement de l'œdème maculaire diabétique. J Fr Ophtalmol 2015;38(9):e191–7.
[36] Baker CW, Glassman AR, Beaulieu WT, et al. Effect of initial management with aflibercept vs laser photocoagulation vs observation on vision loss among patients with diabetic macular edema involving the center of the macula and good visual acuity : a randomized clinical trial. JAMA 2019;321(19):1880–94.
[37] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala ARJ, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. N Engl J Med 2015;372(13):1193–203.
[38] Centre de référence des effets tératogènes (CRAT). https://www.lecrat.fr/.

Index

A

Absorption, 50
Acanthamoeba, 242
Accommodation, modificateurs de l', 101
Acéclidine, 328–329, 373
Acétazolamide, 332
— de fluocinolone, implant de, 269
— de triamcinolone, 176
— effets indésirables, 115
Acétyl aspartyl glutamique sodique, acide N-, 307
Acétylcholine, 65–66, 70–71, 327–328
Achromatopsie, 437
Aciclovir, 153, 233, 522
— effets indésirables, 117
— formes disponibles, 234
Acides gras essentiels, 357, 528
Adalimumab, 182, 280
Adrénaline, 55, 71, 297
— collyres anesthésiques et, 384
Aflibercept, 182, 345, 348, 531
— haute dose, 350
— pédiatrie, 195
Agonistes, 333–334
— alpha-adrénergiques, effets indésirables, 114
— alpha-2 agonistes
— — effets indésirables, 334
— muscariniques, 71
— pédiatrie, 191
— — mécanismes d'action, 333
AINS. *Voir* Anti-inflammatoires non stéroïdiens
Aire sous la courbe, 52
Albumine, 492
Aldostérone, 255
Alemtuzumab, 182
Alexidine, 203
Alfuzosine, effets indésirables oculaires, 100
Alimémazine, 301
Alkylants, agents, 279
Allergies oculaires
— formes, 295
— options de traitement, 296
Allopurinol, effets indésirables oculaires, 97
Altéplase, 153, 399
— indications hors AMM, 400
— techniques d'injection, 400
Amaurose congénitale de Leber de type 2, 436
Amibiase cornéenne, 242
Amikacine, 153, 215
Aminosides, 177, 215, 264
— effets indésirables, 116
Amiodarone, effets indésirables oculaires, 94, 111
Ammoniums quaternaires, 201
— effets indésirables, 121
— toxicité cornéenne, 202
Amphotéricine B, 148, 153, 227, 524
Anakinra, 280
Anatomie de l'œil, pharmacologie oculaire et, 1–36
Androgènes, 357
Anesthésiques locaux
— chez l'enfant, 195
— facteurs influençant l'activité des, 382
— mécanismes d'action, 380
— pharmacocinétique, 380
— produits adjuvants, 383
— produits disponibles, 379
— propriétés, 381
— sécheresse oculaire et, 123
— toxicité, 113
— — locale, 382
— — systémique, 383
Anhydrase carbonique, inhibiteurs de l', 331
— pédiatrie, 191
Annexine 1, 259
Annexine A5, 492
Antagonistes des récepteurs muscariniques, 71
Antalgiques, 311–326
— chez l'enfant, 324
— chez le sujet âgé, 326
— non opioïdes, 313
— opioïdes (morphiniques), 317
— — contre-indications, 322
— — effets indésirables, 322
— — précautions particulières, 322
Anti-allergiques, 293
— chez l'enfant, 194
— sécheresse oculaire et, 123
Anti-angiogéniques, 343–352
Antibioprophylaxie, 187
Antibiotiques, 211
— anti-amibiens, 245
— avec propriétés anti-inflammatoires intrinsèques, 357
— chez l'enfant, 187–188
— effets indésirables, 116
— injection intravitréenne, 177
— onchocercose et, 250
— systémiques, 225
Anticalcineurines, 284
Anticancéreux, 403–410
— effets indésirables oculaires, 97, 100, 106
— injection intravitréenne, 181
— par collyres, 408
— traitements intravitréens, 406
— traitements systémiques, 403
Anti-CD20, 182
Anticholinergiques
— mydriase et, 100
— pression intraoculaire et, 102
Anticholinestérasiques, mydriase et, 101

Anticoagulants, formes ophtalmiques d', 420
Anticonvulsivants, douleurs neuropathiques cornéennes et, 324
Anticorps
— anti-IL-1, 278
— anti-IL-17, 286
— anti-IL-6, 287
— monoclonaux, 309, 425
— — injection intravitréenne, 181
Anti-CTLA-4, 404
Antidégranulants, 306
Antidépresseurs tricycliques, douleurs neuropathiques cornéennes et, 324
Antifongiques
— injection intravitréenne, 178
— mécanisme d'action, 227
Antiglaucomateux
— effets indésirables, 121
— glaucome pédiatrique et, 190
— mélanodermie et, 328
Antihistaminiques, 298
— contre-indications, 304
— effets indésirables et interactions, 303
— formes ophtalmiques, 304
— H_1, effets indésirables, 99, 119
Anti-IL-1, 287
Anti-inflammatoires non stéroïdiens, 307
— chirurgie de la cataracte et, 273
— contre-indications, 316
— corticoïdes et, 275
— effets indésirables, 105, 118, 316
— inhibiteurs spécifiques des COX-2, 315
— injection intravitréenne, 182
— kératite amibienne et, 245
— pharmacologie, 314
— prostaglandines et, 274
— sécheresse oculaire et, 357
— voie topique, 271
Antimétabolites, 279
— injection intravitréenne, 181
Antimuscariniques, effets indésirables, 99
Antioxydants, 356
— préparations ophtalmiques et, 142
Antiparasitaires, 242
Anti-PD-1, 404
Antisepsie chirurgicale, 206
Antiseptiques
— chirurgicaux, 205
— effets indésirables, 117
— infections oculaires, 201
Anti-TNF-α, 182, 285
— pédiatrie, 190
Anti-VEGF, 181, 519
— effets indésirables, 119
— indications, 347
— molécules disponibles, 344
— nouveaux, 349
— nouvelle voie d'administration ou nouveau dosage, 350
— principes de pharmacocinétique des, dans l'œil, 345
— thérapie génique et, 351
Antiviraux, 231
— effets indésirables, 117
— formes ophtalmologiques
— — locales, 241
— — systémiques, 242
— infections virales du segment antérieur et, 239
— injection intravitréenne, 179
Apraclonidine, 334
— effets indésirables, 114
Apraxie d'ouverture des yeux, toxine botulique et, 416
Arachidonique, acide, 272
Argatroban, 148, 421
Artère(s)
— centrale de la rétine, 8
— ciliaires antérieures, 8
— ciliaires postérieures, 8–9
— ophtalmique, 8
Aspirine
— présentations disponibles, 313
Atovaquone, effets indésirables oculaires, 95
Atropine, 100, 102, 148, 368
— effets indésirables, 113
— myopie de l'enfant, 192
Autorisation de mise sur le marché (AMM), 125, 133
Azathioprine, 282
Azélastine, 304
Azithromycine, 188, 527
— effets indésirables, 116
Azolés, antifongiques, 227

B

Bacitracine, 217
— effets indésirables, 116
Banques de cornées, 479
Barrière(s)
— hémato-aqueuse, 5, 15, 24
— — pharmacocinétique oculaire et, 54
— — transporteurs dans la, 29
— hémato-oculaires, 23
— hématorétinienne, 7, 24
— — interne, 19
— — pharmacocinétique oculaire et, 54
— — transporteurs dans la, 31
— oculaires, 10
— — dans le segment antérieur, 14
— — dans le segment postérieur, 16
— — pharmacocinétique oculaire et, 53
— tissulaires, constituants moléculaires des, 11
Benzalkonium, chlorure de, 202
— effets cytotoxiques, 122
— effets indésirables, 115, 121
— effets pro-inflammatoires, 122
— film lacrymal et, 122
Bêta-bloquants, 329
— effets indésirables, 99, 114, 331
— mécanismes d'action, 330
— pédiatrie, 190
— pression intraoculaire et, 102, 327
— propriétés, 330
— sécheresse oculaire et, 123
Bêta-lactamines, 211
Bétaméthasone, 258
Bétaxolol, 330
— effets indésirables, 114
Bévacizumab, 148, 153, 182, 195, 344, 347
Bicarbonate, 384
Biguanides, 202, 243

Bilastine, 301
Bimatoprost, 335
— effets indésirables, 114
Bioconversion, 55
Biodisponibilité
— oculaire, 52
— systémique, 52
Biologie computationnelle, 76
Biomédicaments, 426
Biosimilaires, 350
Biothérapies, 285
— aspects réglementaires, 423–432
— atteintes ophtalmologiques et, 288
— classes de médicaments, 278
— grossesse, allaitement et, 281
Bisphosphonates, effets indésirables oculaires, 99
Blépharites, 525
Blépharoconjonctivite de contact, 295
Blépharospasme, toxine botulique et, 416
Bonnes pratiques cliniques, 126
Borique, acide, 204
Botulisme, 411
Brimonidine, 274, 334, 373
— effets indésirables, 115
Brinzolamide, 332
Brolucizumab, 182, 349
— versus aflibercept, 348
Bromfénac, 275
Bromphéniramine, 301
Bupivacaïne, 379

C

Caillot, formation du, 399
Calcineurine, 284
Canakinumab, 280
Canal ionique sensible à un ligand, 65
Cannabinoïdes, pression intraoculaire et, 102
Carbachol, 328–329, 373
Carcinome
— basocellulaire, 403
— épidermoïde in situ, 408
Carmustine, effets indésirables oculaires, 106
Cartéolol, effets indésirables, 114
Caspofungine, 148, 228
Cataracte
— antisepsie de la chirurgie de la, 210
— chirurgie de la, AINS et, 273
— glucocorticoïdes et, 266
— iatrogène, corticoïdes et, 117
— implant de dexaméthasone et, 269
— sous-capsulaire postérieure, corticoïdes et, 94, 265
Céfazoline, 148
Ceftazidime, 149, 153
Céfuroxime, 189
Célécoxib, 315
Cellule(s)
— endothéliales
— — humaines, greffe de, 468
— — vasculaires, glucocorticoïdes et, 262
— immunitaires, glucocorticoïdes et, 260
— oculaires résidentes, glucocorticoïdes et, 261
— souches, issues du sang de cordon, 502
— — du stroma cornéen, 469
— — embryonnaires, 471
— — fœtales, 473
— — limbiques, thérapie cellulaire et, 463
— — — allogéniques cultivées ex vivo, 467
— — — autologues cultivées ex vivo, 464
— — mésenchymateuses, 472
— — pluripotentes induites, 472
— — stratégies de thérapie cellulaire et, 471
— — traitement topique par, cicatrisation cornéenne et, 366
Céphalosporines, 174, 177
Certolizumab, 280
Céthexonium, bromure, 201
— effets indésirables, 117
Cétirizine, 301–302
— effets indésirables oculaires, 101
Cétylpyridinium, chlorure de, 201
— effets indésirables, 117
Chélateurs du fer, effets indésirables oculaires, 110
Chimiothérapie, 403
Chirurgie
— antisepsie de la, povidone iodée et, 210
— du segment antérieur, dispositifs adjuvants à la, 393
— du segment postérieur, dispositifs adjuvants à la, 393
Chloramphénicol, 214
Chlorhexidine, 149, 202, 244
Chloroquine, 34
— effets indésirables oculaires, 94, 103
Chlorprocaïne, 379
Chlorpromazine, 34
— effets indésirables oculaires, 94, 97
Chlortétracycline, 188
— effets indésirables, 116
Choriocapillaire, 9
Choriodérémie, 436
Choriorétinite toxoplasmique, 246
Choriorétinopathie séreuse centrale
— glucocorticoïdes et, 265
— photothérapie dynamique et, 392
Choroïde, 16, 26
— anatomie, 6
— toxicité oculaire des médicaments ophtalmologiques sur la, 113
— vascularisation, 9
Choroïdérémie, 458
Cicatrisation
— cornéenne, agents de, 359–366
— épithéliale cornéenne, retard de la, corticoïdes et, 118
Ciclosporine, 149, 157, 284, 288, 308, 357, 528
— effets indésirables, 119, 291
— galénique, 57
— indications, 289
— pédiatrie, 195
Cidofovir, 180
— effets indésirables oculaires, 100
Cilastatine, 226
Ciprofloxacine, 189
— effets indésirables, 116
Clairance, 52
Claudines, 11
Clignement de paupières, pharmacocinétique et, 54
Clindamycine, 153
Clomifène, effets indésirables oculaires, 105
Clostridium botulinum, 411
Cocaïne, effets indésirables oculaires, 97

Codéine, 318
Colimycine, 149
Colistine, 219
Collyre(s), 40, 56, 141, 144, 147, 157, 365, 367, 370, 419–420, 492, 496, 498, 500, 502–504
— antibiotiques, infections de surface et, 220
— antifongiques, infections de surface et, 229
— antiseptiques, infections de surface et, 205
— conseils d'utilisation, 513
— examen du fond d'œil et, 367
— excipients, 157
— formulation, 141, 144
— préparés par les pharmacies hospitalières, 147
Coloration
— à la fluorescéine, 499
— au rose Bengale, 499
— au vert lissamine, 499
Combinaisons fixes, 339
Conbercept, 350
Conflit d'intérêt, 135
Conjonctive, 15, 24
— anatomie, 4
— médicaments affectant la, 97
— pharmacocinétique et, 54
— transporteurs dans la, 29
Conjonctivite
— allergique
— — perannuelle, 295
— — saisonnière, 295
— antibiothérapie et, 220
— du nouveau-né
— — virale, 187
— ligneuse, 420
— papillaire géante, 295
— toxique, 112
Conservateurs
— alternatifs, 123–124
— antimicrobiens, 142
— effets indésirables, 115
— rôle des, 121
— suppression ou réduction des, 124
Contraceptifs oraux, effets indésirables oculaires, 99, 105
Cornée, 15, 25, 360
— agents osmotiques et, 375
— anatomie, 3
— banque de, 483
— cicatrisation de la, agents de, 359–366
— greffons de
— — conservation active, 483
— — contrôle de qualité et de sécurité, 481
— — techniques de conservation, 480
— maladies de la, thérapie génique et, 455
— médicaments affectant la, 93
— molécules photosensibilisantes pour la, 386
— pharmacocinétique et, 54
— prélèvement de
— — organisation, 479
— toxicité oculaire des médicaments ophtalmologiques sur la, 112
— transporteurs dans la, 29
Corps ciliaire, 15
— anatomie, 5
Corticoïdes, 307
— AINS et, 275
— allergie et, 293
— blépharites et, 527
— effets indésirables, 117
— — oculaires, 93, 109
— endogènes, 255
— implants intraoculaires, 268
— injection intravitréenne, 175
— kératite amibienne et, 245
— maladie de la sécheresse oculaire et, 357
— pédiatrie, 190
— pression intraoculaire et, 102
— récepteurs des, 255
Cortisol, 254, 258
Couche(s)
— de Dua, 4
— plexiformes, 18
Courbe
— concentration-réponse, 63
— dose-réponse, 63
Crack, effets indésirables oculaires, 97
Crèmes, 146
Cristallin, 25
— anatomie, 5
— médicaments affectant le, 93
Cromoglicate de sodium, 306
Cyclodextrines, 58, 143, 159
Cyclo-oxygénase(s), 254, 259, 261, 271–272
Cyclopentolate, 369
— effets indésirables, 113
Cyclophosphamide, 283
Cycloplégie, 368
Cycloplégiques
— chez l'enfant, 192
— toxicité oculaire, 113
Cyproheptadine, 301
Cytokines, 253
Cytomégalovirus (CMV), 238

D

Daclizumab, 182
Dapsone, 287
Déchallenge, 93
Décollement séreux rétinien, inhibiteurs de MEK et, 106
Décongestionnants, 296
— chez l'enfant, 194
Défect épithélial persistant, 359
Déféroxamine, effets indésirables oculaires, 110
Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)
— anti-VEGF et, 347
— atrophique, thérapie génique et, 458
— humide, thérapie génique et, 459
— photothérapie dynamique et, 391
Demodex, 251, 528
Desloratadine, 300–301
Desmosomes, 12
Développement de médicaments oculaires, méthodes d'étude pour le, 75–90
Dexaméthasone, 176, 257–258, 531
— associée à un anti-infectieux, 189
— implant de, 268
— — sans polymère, 270
Dexchlorphéniramine, 301
Diabète, 529

Diamidines, 203
— aromatiques, 244
Diclofénac, 274–275
— œdème maculaire cystoïde et, 276
— pilocarpine et, dans la presbytie, 373
Diéthylcarbamazine, 248
Diffusion
— cellulaire facilitée, 13
— facilitée, 50
— paracellulaire passive, 12
— passive, 50
Digitaliques
— effets indésirables oculaires, 104
— pression intraoculaire et, 102
Dipivéfrine, 56
Dirofilariose, 250
Dispositifs
— adjuvants à la chirurgie
— — du segment antérieur, 393
— — du segment postérieur, 393
— médicaux adjuvants au traitement du glaucome, 395–396
— médicaux en lacrymologie, 397–398
Distribution, 50
Diurétiques, myopie et, 102
Donneurs d'oxyde nitrique
— effets indésirables, 338
— efficacité et indications, 338
— mécanisme d'action, 338
Dorzolamide, 332
— effets indésirables, 115
Douche préopératoire, 206
Douleur(s)
— mécanismes de la, 311
— neuropathiques cornéennes, 323
— traitement de la, 323
— voies de la, en ophtalmologie, 312
Duloxétine, 324
DUSP1 (*dual spesificity phosphatase 1*), 259
Dystrophie(s)
— endothéliale cornéenne de Fuchs, thérapie génique et, 446
— rétiniennes, thérapie génique et, 456
— stromales héréditaires, thérapie génique et, 447

E

Ébastine, 301
Échinocandines, 228
EDTA, 150
— effets indésirables, 420
— indications, 420
— préparations hospitalières, 419
Éfalizumab, 182
Effet(s)
— de premier passage, 50
— indésirable(s)
— — des médicaments, 91
— — — déterminants, 92
— — — diagnostic et prise en charge, 93
— — oculaires, 91
Efficacité d'un médicament, 63
EGF (*epidermal growth factor*), 492
— cicatrisation cornéenne et, 364
Électrotransfection, 442
Élimination, 52
Émédastine, 305
Émulsions, 57
Endophtalmie
— antibiotiques intravitréens, 223
— antifongiques intravitréens, 230
— endogène, 225
— exogène, 224
— post-injection intravitréenne, 171
— postopératoire, 225
— prévention par la povidone iodée, 209
Endothélium cornéen, 4
Enfants
— anatomie oculaire, 185
— médicaments pédiatriques, 185–198
Entropion, toxine botulique et, 417
Enzymes, 183
Épinastine, 304
Épisclère, médicaments affectant l', 99
Épithélium
— cornéen, 4
— pigmentaire, 6, 18, 24, 26
— — thérapie génique et, 436
Essais cliniques, 132
— de médicaments, règlement européen des, 129
Étanercept, 182, 280
— effets indésirables oculaires, 100
Éthambutol, effets indésirables oculaires, 111
Éthanol, 150
Événements indésirables, 517
Excipients, 143
— collyres et, 157
— des médicaments administrés en intravitréen, 183
— pommades et, 157
— rôle des, 121
Expérimentation animale, 78
Explants, 77

F

Famciclovir, 235, 522
Faricimab, 349
Fasudil, 337
Fentanyl, 321
Fexofénadine, 301–302
FGF-β (*fibroblast growth factor*), 494
Fibrine, 399
Fibrinogène, 399
Fibrinolyse, 399
Fibrinolytiques, 183
— intraoculaires, 399–402
Fibronectine, 494
— cicatrisation cornéenne et, 365
Filarioses oculaires, 250
Film lacrymal, 4, 14, 21
— pharmacocinétique et, 54
Fingolimod, effets indésirables oculaires, 109
Fluconazole, 150, 178, 227
Fluocinolone, 189, 258, 262, 531
— implant de, 269, 532
Fluorescéine, 15, 195, 252, 385, 494
Fluorométholone, 258, 307

Fluoroquinolones, 212
— effets indésirables, 116
Fluorouracile (5-), 150, 153, 181
Flurbiprofène, 275
Fomivirsen, 180
Formes à libération prolongée, 160
Foscarnet, 180, 238
Foscavir, 154
Fosfomycine, 218
Fusidique, acide, 218
— effets indésirables, 116

G

Gabapentine, 324
Ganciclovir, 154, 180, 236, 522
— effets indésirables, 117
— formes disponibles, 237
Gels ophtalmiques, 41, 57, 146
Gènes, édition de, 439
Gentamicine, 150, 154, 275
GILZ (*glucocorticoid-induced leucin zipper*), 259
Glaucome, 327
— corticoïdes et, 117
— glucocorticoïdes et, 266
— pédiatrique, antiglaucomateux et, 190
— thérapie génique et, 456
Glucocorticoïdes, 255, 360
— contre-indications, 267
— de synthèse, 256
— effets angiostatiques, 263
— effets anti-inflammatoires
— — historique de la découverte, 258
— — mécanisme génomique direct, 259
— — mécanisme génomique indirect, 260
— effets anti-œdémateux, 262
— effets indésirables, 264
— effets sur la signalisation cellulaire inflammatoire oculaire, 260
— effets sur les barrières oculaires, 262
— indications, 267
— précautions d'emploi, 267
— toxicité rétinienne, 266
— voies d'administration et formes galéniques, 263
Glycérol, 150, 339
Golimumab, 280
Gommes naturelles, dérivés des, 355
Greffe(s)
— de cellules endothéliales humaines, 468
— de cellules souches endothéliales, 466
— de cellules souches fœtales, 473
— de cellules souches limbiques, 464
— de cellules souches mésenchymateuses, 472
— de cellules souches pluripotentes, 472
— de cornée. *Voir aussi* Cornée, prélèvement de
— — ciclosporine et, 291
— de membrane amniotique, 484
— — indications, 488
— — techniques d'utilisation, 488
— épithéliale de muqueuse orale cultivée, 467
Grossesse, médicaments et, 279

H

Hématome sous-rétinien, altéplase et, 400
Hémorragie sous-maculaire, altéplase et, 400
Héparine, 421
Héparine sodique, 150
Herpès virus humain (HSV), 232, 239
Hexamidine, 203, 245, 523
— effets indésirables, 117
HGF (*hepatocyte growth factor*), 494
HGH (*human growth hormone*), cicatrisation cornéenne et, 364
Histamine
— récepteurs de l', 298
Homatropine, effets indésirables, 113
Huile d'arbre à thé
— blépharites et, 528
— kératite amibienne et, 246
Huile de ricin, 150, 355
Humeur
— aqueuse, 21
— — anatomie, 5
— vitrée, 7
Hyaluronidase, 383
Hydrocodone, 321
Hydrocortisone, 307
Hydrosolubilité, 50
Hydroxychloroquine
— effets indésirables oculaires, 94, 103
Hydroxyzine, 301–302
Hypersécrétion lacrymale, toxine botulique et, 417
Hypertension oculaire, corticoïdes et, 117
Hypertonie oculaire
— glucocorticoïdes et, 266
— implant de dexaméthasone et, 269
Hypotenseurs oculaires, effets indésirables des, 113
Hypotonisants oculaires, 327–342

I

IATA (*integrated approaches to testing and assessment*), 83
Ibuprofène, 315
Idoxuridine, 232
IFIS (*intra-operative floppy iris syndrome*). *Voir* Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire
IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*), 494
— cicatrisation cornéenne et, 364
Imipénème, 226
Immunoglobulines, 11
— intraveineuses, 288
Immunologie des phénomènes allergiques, 293
Immunomodulateurs, 287
— atteintes ophtalmologiques et, 288
— maladie de la sécheresse oculaire et, 357
Immunosuppresseurs, 276, 308
— atteintes ophtalmologiques et, 288
— biothérapies et, 277
— classes de médicaments, 278
— effets indésirables, 277
— effets recherchés, 277
— grossesse, allaitement et, 281
— réactions d'hypersensibilité, 279

Immunothérapie
— allergénique, 309
— mélanome conjonctival métastatique et, 404
Implants oculaires
— biodégradables et non biodégradables, 164
— de corticoïdes, 268
— intracamérulaires, 161
Indométacine, 275, 315
— effets indésirables oculaires, 95
— œdème maculaire cystoïde et, 276
— pédiatrie, 190
Industriels, professionnels de santé et, 134
Infection(s)
— bactériennes, 205
— — immunosuppresseurs et, 277
— corticoïdes et, 118
— fongiques, immunosuppresseurs et, 277
— glucocorticoïdes et, 266
— injection intravitréenne et, 172
— parasitaires, 205
— — immunosuppresseurs et, 277
— virales, 205
— — immunosuppresseurs et, 277
Inflammation, signes cliniques de l', 254
Infliximab, 182, 280
Inhibiteurs
— de checkpoints immunitaires, 403
— de l'anhydrase carbonique, 73
— — chez l'enfant, 191
— — effets indésirables, 115, 333
— — mécanisme d'action, 331
— de la cholinestérase, 73
— de la cyclo-oxygénase, 73
— de MEK, effets indésirables oculaires, 106
— de tyrosine kinase, 351
— des collagénases, 73
— des Rho-kinases, 73, 336, 469
— — effets indésirables, 337
— — efficacité, 337
— des tyrosines kinases, effets indésirables oculaires, 97
Injection(s)
— intravitréenne(s), 163, 169
— — complications, 171
— — dispositifs médicaux utilisés, 175
— — douleur et, 170
— — environnement, 170
— — pharmacocinétique, 172
— — — amélioration des performances, 174
— — povidone iodée et, 210
— — protocole, 170
— — réalisation, 171
— — rétinite à cytomégalovirus et, 238
— — surveillance, 171
— péribulbaire et rétrobulbaire, 43
— péri-oculaires
— — voie sous-conjonctivale, 41
— sous-ténonienne, 42
Innervation cholinergique oculaire, 70
Inserts ophtalmiques, 58, 146, 161
Insuffisance limbique, thérapie génique et, 450
Insuline, cicatrisation cornéenne et, 364
Interféron
— alpha-2a, 287
— alpha-2b, 410
— bêta, 287
Interleukines, 278
Iodo-désoxycytidine, 233
Iontophorèse, 161
Iris, 15, 25
— anatomie, 5
Isotrétinoïne, effets indésirables oculaires, 95, 97, 99, 109
Ivermectine, 249, 528
Ixekizumab, 280

J

Jonctions
— adhérentes, 12
— communicantes, 12
— serrées, 12

K

Kératite
— à HSV
— — endothéliale, antiviraux et, 240
— — épithéliale, antiviraux et, 239
— — prophylaxie de la, 240
— — stromale, antiviraux et, 240
— amibienne, 242
— bactérienne, 223
— herpétique récidivante, thérapie génique et, 450
Kératoconjonctivite
— atopique, 295, 309
— vernale, 194, 290, 295, 308
— — ciclosporine et, 292
— — tacrolimus et, 292
Kératolyse, AINS et, 119, 274
Kératopathie
— amiodarone et, 95
— atovaquone et, 95
— en bandelettes, 419
— hydroxychloroquine, chloroquine et, 94
Kétoprofène, 315
Kétorolac, 274–275
Kétotifène, 301, 305
Kodiak KSI-301, 350

L

Lactoferrine, 495
Larmes, 21, 354–355, 359
— composition, 492
— médicaments diminuant la production des, 99
— médicaments stimulant la production des, 99
Larmes artificielles, 359
— pédiatrie, 196
Latanoprost, 56, 335
— effets indésirables, 114
Latanoprostène bunod, 338
Létermovir, 239
Leucotriènes, 259
Lévobunolol, 331
— effets indésirables, 114
Lévobupivacaïne, 379
Lévocabastine, 304

Lévocétirizine, 301
Lévofloxacine, 226
Lidocaïne, 195, 379
Lien d'intérêt, 135
Lipocortine 1, 259
Lipoïque, acide, 373
Lipophilie, 54
Liposolubilité, 50
Liposomes, 143, 159, 167
Lirentelimab, 309
Lithium, effets indésirables oculaires, 101
Loase, 250
Lodoxamide, 306
Loi
— de Fick, 173
— de Hagen-Poiseuille, 173
— de Stokes-Einstein, 173
— Huriet-Sérusclat, 127
— Jardé, 127
Loratadine, 301–302
Lotéprednol, 308
Lymphe, 23
Lymphome vitréorétinien primitif, 407

M

Macrolides, 215
Macula, 20
Maléate de timolol, 330
Mannitol, 339, 376
MARVEL, protéines à domaine, 11
Mastocytes, 254, 261, 263
Matériovigilance, 518
Mazzotti, réaction de, 248
Médicament(s)
— administrés par voie systémique, toxicité oculaire des, 91
— cholinergiques, effets indésirables, 115
— de thérapie innovante (MTI), bioéthique et, 431, 470
— essais cliniques, 132
— étapes du développement d'un, 125
— études précliniques, 132
— formulation et développement d'un, 132
— injectables par voie intravitréenne, 169–184
— mise sur le marché du, en ophtalmologie, 125–130
— naissance d'un, 131
— ophtalmologiques, toxicité oculaire des, 112
— photosensibilisants, effets indésirables oculaires, 95
— topiques et conservateurs, toxicité oculaire des, 120
Mélanine
— interactions entre médicament et, 33
— liaison à la
— — effets indésirables, 34
— — pharmacocinétique des médicaments et, 34
— pharmacologie oculaire et, 33
— phototoxicité et, 35
Mélanodermie, antiglaucomateux et, 328
Mélanome
— conjonctival, 404
— uvéal métastatique, 405
Mélanose primitive acquise conjonctivale (de Reese), 409
Melphalan, 181, 406
Membrane amniotique, 4, 17–19
— techniques de conservation, 485
— produits issus de la, cicatrisation cornéenne et, 365
— propriétés, 484
Membrane de Bowman, 4
Membrane de Bruch, 17
Membrane de Descemet, 4
Membrane limitante
— externe, 18
— interne, 19
Mépivacaïne, 379
Méquitazine, 301
Métabolisme, 52
Méthotrexate, 154, 181, 279, 407
Méthylprednisolone, 258
Mexilétine, 324
Micelles, 58
Microsphère(s), 166
Milieux oculaires, 20, 77, 82
Mise sur le marché du médicament en ophtalmologie, 125–130
Mitomycine C, 151, 408
Mizolastine, 301
Modèle(s)
— animaux, 80
— — étude pharmacocinétique et, 59
— in silico, 76
— in vitro
— — cellulaires, 76
— — explants et organoïdes, 77
— — milieux oculaires, 77
— in vivo, 78
Modificateurs du diamètre pupillaire, agents, 367–374
Modulateurs
— de la réponse immune, 276
— des activités enzymatiques, 72
Molécules hydrophobes, formulation de, 157
Montélukast, 308
Morphine, 319
Mouvements extraoculaires des muscles et des yeux, médicaments affectant les, 101
Moxidectine, 250
Moxifloxacine, 212
MTI (médicament de thérapie innovante), 427
— de thérapie cellulaire, 470
— fabrication, 429
— mise sur le marché, 428
MTI-PP (médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement), 430
Mycophénolate mofétil, 282
Mydriase, 367
— corticoïdes et, 118
— médicaments provoquant une, 100
Mydriatiques, chez l'enfant, 192
Myiase, 251
Myopie, 367
— de l'enfant, 192
— forte, photothérapie dynamique et, 391
— médicaments inducteurs de, 101
Myosis, médicaments provoquant un, 101
Myotiques, 191, 372

N

Naltrexone, 324
Nanomédicament(s), 166
— injectés dans le vitré, 167
— limites, 168
Nanovecteur(s). *Voir* Nanomédicament(s)
Naphazoline, 297
Natamycine, 227, 524
Nédocromil, 306
Néomycine, 245
Néoplasies de la surface oculaire, 408
Néovaisseaux
— choroïdiens inflammatoires dans les syndromes des taches blanches, anti-VEGF et, 349
— secondaires à la myopie forte, anti-VEGF et, 348
Néovascularisation cornéenne, anti-VEGF et, 349
Nerf optique, médicaments affectant le, 111
Nétarsudil, 337
Neuropathie optique
— héréditaire
— — de Leber, thérapie génique et, 450, 459
— — thérapie génique et, 450
— thérapie génique et, 452, 459
Neurorétine, remplacement de la, 477
NGF (*nerve growth factor*), 495
— cicatrisation cornéenne et, 364
Niflumique, acide, 315
Nigella sativa, kératite amibienne et, 246
Noradrénaline, 71
Norfloxacine, 212
— effets indésirables, 116

O

Occlusion veineuse, 519
Ocriplasmine, 183
Œdème
— cornéen, thérapie cellulaire et, 468
— maculaire
— — cystoïde, 274, 276
— — de l'occlusion de branche veineuse rétinienne ou de veine centrale rétinienne, anti-VEGF et, 348
— — diabétique,
— — — anti-VEGF et, 348
— maculaire diabétique, 529
Ofloxacine, 189
— effets indésirables, 116
Oligonucléotides, 444
Olopatadine, 305
Omalizumab, 309
Onchocerca volvulus, 247
Oncocerchose, 247
Ophtalmomyiase, 251
Opiacés, mydriase et, 101
Opioïdes, 321
— puissance relative des, 319
— récepteurs d'action des, répartition tissulaire des, 318
Optogénétique, 439, 454, 458
Ordonnance, rédiger une, 509
Osmolarité, 375
Osmorégulateurs, 356
Oxybuprocaïne, 379
Oxycodone, 321
Oxyde nitrique, donneurs d'. *Voir* Donneurs d'oxyde nitrique

P

Paracétamol, 316
— contre-indications, 317
— effets indésirables, 317
— présentations disponibles, 317
Paralysie oculomotrice, toxine botulique et, 416
Parasites, classes de, manifestations ophtalmologiques et, 243
Parasympathomimétiques
— effets indésirables, 329
— indications, 329
— mécanismes d'action, 327
Passage transmembranaire, 50
Paupière(s), 14
— médicaments affectant les, 97
PDGF (*platelet-derived growth factor*), 495
PEDF (*pigment epithelium derived factor*), 351
Pédiatrie, 185–198
Pegaptanib, 169
Pégylation, 174
Penciclovir, 235
Pentosane polysulfate sodique (PPS), effets indésirables oculaires, 110
Pharmacocinétique oculaire, 49–62
— influence des barrières oculaires sur la, 53
— modélisation et approche compartimentale, 58
— segment antérieur, 61
— segment postérieur, 61
Pharmacodynamie oculaire, 63–74
Pharmacovigilance, 518
Phényléphrine, 151, 297, 370
— pédiatrie, 193
PHMB (polyhexaméthylène biguanide), 151, 202, 244, 523
Photothérapie
— agents photosensibilisants pour la, 385–392
— du segment postérieur, 388
— dynamique
— — indications, 391
— — — hors AMM, 392
— — traitement laser, 389
Phtiriase ciliaire, 252
Physicochimie des médicaments, 54
Physiologie de l'œil, pharmacologie oculaire et, 1–36
Picloxydine, 202
Pilocarpine, 151, 327
— effets indésirables, 115
— presbytie et, 372
— — diclofénac et, 373
Pipéracilline, 151
Piroxicam, 315
Plan d'investigation pédiatrique, 186
Plasma riche en plaquettes, 502
Plasmaphérèse, 288
Plasminogène, 422
Polyènes, 227
Polymères
— d'acide hyaluronique, 354
— d'acryle, 354
— de cellulose, 354
— de vinyle, 354

Polymyxine B, effets indésirables, 116
Pommades ophtalmiques, 41, 57, 146
— excipients, 157
Poudres, 57
— pour collyres, 145
— pour solution pour lavage ophtalmique, 145
Povidone iodée
— allergie, 209
— chimie, 206
— dilutions de, 207
— effets indésirables, 117
— pharmacocinétique, 207
— prévention de l'endophtalmie et, 209
— spectre antimicrobien et mécanisme d'action, 207
— toxicité, 208
Prednisolone, 258
Prednisone, 258
Prégabaline, 324
Préparations ophtalmiques
— à base de produits sanguins, 490
— absence de particules et, 140
— contrôle(s)
— — de la qualité, 144
— — microbiologiques, 145
— — physicochimiques, 145
— définition, 139
— formulation
— — et mise en forme, 137–146
— — optimisation, 142
— injectables
— — conditionnement, 144
— — formulation, 141
— isotonie et, 140
— neutralité et, 140
— osmolarité et, 142
— pH et, 142
— propriétés, 140
— qualité des matières premières, 140
— semi-solides, 145
— stabilité et, 140
— stérilité et, 140
— tolérance oculaire, 140
— viscosité et, 140, 142
— voies d'administration, 139
Presbytie, 372
Pression
— intraoculaire, médicaments modifiant la, 102
— oncotique, 375
— osmotique, 375
Procaïne, 379
Processus fibrosants conjonctivaux et cornéens, thérapie génique et, 446
Produits
— dérivés du corps humain, 479–506
— dérivés du sang, cicatrisation cornéenne et, 360
— sanguins, préparations ophtalmiques à base de, 490
Profil plasmatique d'un médicament, 52
Promédicament, 54, 156
Prométhazine, 301
Propamidine, 203, 244
Propionique, dérivés de l'acide, 314
Prostaglandines, 72, 271–273
— AINS et, 274
— analogues des
— — effets indésirables, 114, 336
— — efficacité, 335
— — mécanismes d'action, 335
— — changement de couleur des yeux et, 336
— — pédiatrie, 192
— F2α, 56
Protéines
— cytoplasmiques, 11
— d'efflux, 14
— thérapeutiques, 73
— — production in situ de, 166
— transmembranaires, 11
Pseudotumor cerebri, syndrome de, 111
Ptosis
— corticoïdes et, 118
— induction d'un, toxine botulique et, 417
Puissance d'un médicament, 63
Pupille, médicaments affectant la, 100
PUVA-thérapie, effets indésirables oculaires de la, 95
Pyrimidines, 229

Q

Quinolones, 178, 212

R

Ranibizumab, 182, 344, 347–348, 531
— pédiatrie, 195
Réaction
— d'hypersensibilité
— — de type I, 294
— — de type IV, 295
— inflammatoire
— — médicaments qui régulent la, 253
Rébamipide, 366
Récepteurs des médicaments, 63–74
— à activité enzymatique intrinsèque, 69
— adrénergiques, 71
— alpha-adrénergiques, 71
— bêta-adrénergiques, 71
— cholinergiques, 70
— couplés aux protéines G, 66
— des prostaglandines, 72
— histaminergiques, 72
— muscariniques, 71
— nucléaires, 69, 72
Rechallenge, 93
Recherche
— éthique de la, 126
— impliquant la personne humaine, 128
— non interventionnelle, 129
— préclinique et non clinique
— — modèles utilisés, 75
— — spécificités en ophtalmologie, 80
— protection des données, 130
Rétine, 18
— anatomie, 6
— médicaments affectant la, 102
— neurale, transporteurs dans la, 30
— neurosensorielle, 7, 26
— vascularisation, 8
Rétiniennes, maladies, thérapie cellulaire et, 471

Rétinite(s)
— à CMV, injection intravitréenne et, 238
— pigmentaire, 437
— virales, traitement des, 241
Rétinoblastome, 406
Rétinol, 195
Rétinopathie
— diabétique
— — anti-VEGF et, 348
— — thérapie génique et, 459
— du prématuré, anti-VEGF et, 349
Rétraction palpébrale, toxine botulique et, 417
Rho-kinases, inhibiteurs des. *Voir* Inhibiteurs, des Rho-kinases
Riboflavine, 376, 386
Rifabutine, effets indésirables, 100
Rifampicine, 217
Rifamycine, 217
— effets indésirables, 116
Ripasudil, 337
Rituximab, 182, 280, 286
Ropivacaïne, 379
Rose Bengale, 386–387, 492

S

Salicylés, 313
Salicylique, acide, 204
Sang, 23
— autologue par piqûre au doigt, cicatrisation cornéenne et, 363
— de cordon, 502
— produits dérivés du, 490
Sarilumab, 280
Sclère, 15, 27
— anatomie, 6
— médicaments affectant la, 99
— pharmacocinétique et, 54
Scopolamine, effets indésirables, 113
Sécheresse oculaire
— chronique, toxine botulique et, 417
— ciclosporine et, 292
— induite par un toxique, 83
— maladie de la, 353
Sécrétagogues muciniques, 355
Sécrétion lacrymale, agents favorisant la, 353–358
Secukinumab, 280
Segment
— antérieur, 3
— — dispositifs adjuvants à la chirurgie du, 393
— — formulations destinées au, 155–162
— — pharmacocinétique, 61
— — thérapie cellulaire et, 463
— — thérapie génique des maladies du, 445
— — vascularisation, 8
— postérieur, 6
— — dispositifs adjuvants à la chirurgie du, 393
— — formulations destinées au, 163–168
— — pharmacocinétique, 61
— — photothérapie du, 388
— — vascularisation, 8
Sélénoprotéine P, 495
Sérum allogénique
— cicatrisation cornéenne et, 363
— cornéenne et, 360
— indications et résultats cliniques, 502
Sérum autologue, 151, 492
— composition, 503
— contrôles et assurance qualité, 498
— effets indésirables et complications, 500
— études cliniques et indications, 500
— procédure de préparation, 496
Sérum de sang de cordon, 151, 503
— cicatrisation cornéenne et, 363
— indications, 504
— préparation, 504
— risque immuno-hématologique, 504
— risque infectieux, 504
Sérum sanguin, composition, 492
Silico, modèles in. *Voir* Modèle(s), in silico
Silodosine, effets indésirables oculaires, 100
Simple limbal epithelial transplantation (SLET), 466
siRNA (*small interfering RNA*), 351
Sodium, chlorure, 151
Solutés, 14
Solutions
— autoconservées, 161
— de lavage ophtalmique, 145
— injectables préparées par les pharmacies hospitalières, 153
— salines, 354
Sonidégib, 404
Stabilisants de la membrane des mastocytes, 306
Strabisme, toxine botulique et, 416
Stroma
— conjonctival, 4
— cornéen, 4
Substituts lacrymaux
— avec propriété anti-inflammatoire intrinsèque, 356
— composition, 353
Sulfamides, 216
— effets indésirables oculaires, 97
— myopie et, 102
Suramine, 248
Surface oculaire
— agents s'opposant à l'inflammation de la, 356
— composants régulateurs de l'homéostasie de la, 355
— néoplasies, 408
Suspensions, 57, 157
— de nanoparticules, 159
Sympathomimétiques, chez l'enfant, 193
Syndrome
— de déficit en cellules souches limbiques, 463
— de l'iris hypotonique peropératoire, 100
— de lyse tumorale, 286
— de *pseudotumor cerebri*, 111
— de relargage cytokinique, 286
— sec oculaire
— — auto-évaluation de la qualité de vie, 498
— — iatrogène, 120

T

Tacrolimus, 151, 284, 288, 309
— effets indésirables, 291
— indications, 290

Tamoxifène, 34
— effets indésirables oculaires, 106
Tamsulosine, effets indésirables oculaires, 100
Taurine, 387
Taxanes, effets indésirables oculaires, 106
Tébentafusp, 405
Temps de rupture du film lacrymal, 499
Térazosine, effets indésirables oculaires, 100
Test de McKenzie, 263
Test de Schirmer, 499
Tétracaïne, 195, 379
Tétracycline, 213, 527
— effets indésirables oculaires, 97
TGF-β (*transforming growth factor β*), 495
Thélaziose, 251
Thérapie cellulaire, 196, 403–404, 427, 433–462
— aspects réglementaires, 470
— chez l'enfant, 197
— insuffisance en cellules souches limbiques et, 463
— maladies rétiniennes et, 471
— œdème cornéen et, 468
— pathologies du segment antérieur et, 463
— pathologies stromales cornéennes et, 469
Thérapie ciblée, 403
— mélanome conjonctival métastatique et, 404
Thérapie génique, 427, 433–462
— chez l'enfant, 196
— des maladies du segment antérieur
— — cibles thérapeutiques potentielles, 446
— — voies d'administration, 445
— neuropathies optiques et, 450, 452
— non virale, 441
— — méthodes chimiques, 442
— — méthodes physiques, 442
— réponse inflammatoire, 455
— rétinienne
— — épithélium pigmentaire et, 436
— — photorécepteurs et, 437
— — vecteurs viraux pour la, 433
— toxicité, 455
— voies d'administration, 454
Thérapie matricielle, 365
Thiazolidinediones, effets indésirables oculaires, 110
Thioridazine, effets indésirables oculaires, 103
Thymosine bêta 4 (TB4), 365
TIDE (*toxicity-induced dry eye*). *Voir* Sécheresse oculaire induite par un toxique
Timolol, 328
— effets indésirables, 114
Tissus oculaires, 24
Tobramycine, 188, 215
— effets indésirables, 116
Tocilizumab, 280
Topiramate
— myopie et, 102
— pression intraoculaire et, 102
Topotécan, 406
Toxicité oculaire des médicaments
— administrés par voie systémique, 91
— ophtalmologiques, 112
— topiques et conservateurs, 120
Toxicologie, méthodes de, appliquées à l'ophtalmologie, 82
Toxine botulique, 411–418
— composition, 414
— contre-indications, 415
— dosage, 414
— effets indésirables, 120, 415
— indications, 416
— mécanisme d'action, 412
— réversibilité d'action, 413
— spécialités, 413
Toxocarose oculaire, 251
Toxoplasma gondii, 246
Toxoplasmose oculaire, 246
— options thérapeutiques, 247
Trabéculum, thérapie génique et, 448
Tramadol, 318, 324
Transcytose, 13
Transport actif, 13, 50
Transporteur(s)
— ABC (*ATP binding cassette*), 28
— dans la barrière hémato-aqueuse, 29
— dans la barrière hématorétinienne, 31
— dans la rétine neurale, 30
— dans les tissus de la surface oculaire, 29
— MCT, 29
— MRP, 29
— OATP, 30
— oculaires, pharmacogénétique des, 32
— pharmacologie oculaire et, 27
— SLC (*solute carriers*), 28
Travoprost, effets indésirables, 114
Triamcinolone, acétonide de, 175, 258
— effets indésirables, 115
Trifluorothymidine, 238
Trifluridine, effets indésirables, 117
Tropicamide, 367
— effets indésirables, 113
Tumeurs intraoculaires
— anti-VEGF et, 349
— photothérapie dynamique et, 392

U

Usher de type 1B, syndrome d', 436
Uvée, médicaments affectant l', 99
Uvéite
— cortico-induite, 118
— médicamenteuse, 99
— thérapie génique et, 459

V

Vaccinations, immunosuppresseurs et, 277
Valaciclovir, 235, 522
— formes disponibles, 234
Valganciclovir, 236
— formes disponibles, 237
Vancomycine, 154, 177, 219
Vascular endothelial growth factor. *Voir* VEGF
Vascularisation de l'œil, 7

Vasculopathie polypoïdale, photothérapie dynamique et, 391
Vecteur(s)
— AAV (*adeno-associated virus*), 351, 434, 455
— lentiviraux, 435
— non viraux synthétiques, 455
— viraux, 455
— — voies d'administration, 460
Vectorisation non virale d'ADN, 444
VEGF, 343–344
Veine(s)
— centrale de la rétine, 8
— vortiqueuses, 9
Venlafaxine, 324
Vert de lissamine, 498
Vertéporfine, 387
— effets cliniques, 389
— effets secondaires, 390
— mode d'action, 388
— mode d'administration, 389
— posologie et pharmacocinétique, 389
Vidarabine, 233
Vigabatrine, effets indésirables oculaires, 109
Vismodégib, 403
Vitamine A, 355, 495
Vitré, 7, 19, 26, 170
— agents osmotiques et, 376
Voie(s) d'administration des médicaments, 37–48
— intracamérulaire, 140
— intravitréenne, 44, 140
— — caractéristiques, 172
— locale ou topique, 40, 56, 140
— sous-conjonctivale pour une administration péri-oculaire, 140
— sous-rétinienne, 46
— suprachoroïdienne, 46
— systémique
— — intraveineuse, 38
— — orale, 39
Volume de distribution, 51
Voretigene neparvovec, 456
Voriconazole, 154, 178–179, 227, 523

W

Wolbachia, 248

Z

Zona ophtalmique, traitement du, 236
Zonula
— adherens, 12
— occludens, 12

Elsevier Masson S.A.S
65, rue Camille-Desmoulins,
92130 Issy-les-Moulineaux
Dépôt Légal : mai 2023

Composition : Straive

Imprimé en Pologne par Dimograf