

**Centre Hospitalo-Universitaire de Bab El Oued**

**Service d'Ophtalmologie**

**Chef de service : Pr M.Djabour**

**Enseignement de graduation**

**Module d'Ophtalmologie : 6<sup>ème</sup> année de Médecine**

# **THERAPEUTIQUES OCULAIRES**

**Pr N.Benazouz**

**CHU Lamine Debaghine (CHU BEO)**

**Année universitaire 2020- 2021**

# **THERAPEUTIQUES OCULAIRES**

## **I. Introduction**

En ophtalmologie, 90% des prescriptions se font sous la forme topique avec 80% sous forme de collyres, et 10% sous forme systémique par voie orale ou mieux, par voie intraveineuse.

Les buts thérapeutiques sont variables en fonction des affections en cause : effets bactéricides ou bactériostatiques des antibiotiques, effets virostatiques des antiviraux, effets hypotonisants oculaires, effets anti-inflammatoires ...

Tout médicament doit avoir une sélectivité d'action, avec fixation du principe actif sur des sites d'action.

Le but de ce chapitre est de rappeler les principes d'utilisation des différentes thérapeutiques et de donner quelques précisions lors de l'emploi des médicaments en ophtalmologie.

Nous étudierons surtout les thérapeutiques locales car elles sont propres à l'ophtalmologie.

## **II. Compartiments oculaires**

Selon son mode de prescription, le médicament se répartit dans certains compartiments de l'œil :

- Le film lacrymal
- Le cul de sac conjonctival
- Le segment antérieur de l'œil avec la cornée, la chambre antérieure (humeur aqueuse), la chambre postérieure, le corps ciliaire, l'iris (l'angle irido-cornéen).
- Le segment postérieur avec le corps vitré
- Le cristallin.

Le film lacrymal, la conjonctive et la cornée représentent les surfaces oculaires. Les autres structures sont intraoculaires.

## **III. Devenir du médicament au niveau oculaire**

### **III.1. Absorption intraoculaire**

L'absorption intraoculaire se fait à travers des membranes représentées par la cornée, la conjonctive, la sclère en prescription topique, à travers les barrières hémato-oculaires pour les prescriptions systémiques.

### III.2. Elimination, excrétion des médicaments

Après métabolisme dans l'œil, le médicament est éliminé dans la circulation générale par passage à travers la barrière hémato-aqueuse, par la voie uvéo -sclérale et par les voies d'excrétion de l'humeur aqueuse constituées par le trabéculum, le canal de schlemm, les veines aqueuses puis les veines orbitaires.

## IV. Les thérapeutiques locales

Le choix d'une voie de pénétration intra oculaire d'un médicament dépend :

- *de la molécule* :  
La liposolubilité, le faible poids moléculaire, le faible degré d'ionisation, la concentration, la faible liaison avec les protéines plasmatiques ;
- *de sa fixation sur les tissus*, notamment le pigment qui peut augmenter la biodisponibilité de 10 à 40% ;
- *des doses prescrites* ;
- *du métabolisme* ;
- *de l'élimination* ;
- *de l'état de l'œil* : l'inflammation oculaire peut augmenter de 4 à 5 fois la diffusion
- *des voies d'administration* :
  - Les Collyres
  - Les Pommades ophtalmiques

Les excipients sont à base d'huile de corps gras : glycérol, vaseline ...

- Les Gels ophtalmiques
- Les Injections oculaires de médicaments

Cette voie augmente la concentration locale du médicament. Elle est utilisée lorsqu'une importante dose de produit est nécessaire.

**a** : Injections sous conjonctivales, latéro- ou péri bulbaires.

**b** : Injections intra oculaires : Le principe actif est injecté dans la chambre antérieure ou dans le vitré. Le dosage doit être parfait afin d'éviter les toxicités rétinienne, cristallinienne et endothéliale cornéenne.

## IV.1. Les collyres

Le collyre est formé :

- d'un principe actif
- d'un excipient
- d'un conservateur.
- 

Les collyres sont des préparations liquides .Leur action est brève et immédiate. Ils sont utilisés surtout dans les affections du segment antérieur. Leur action est maximale au niveau de la cornée et la conjonctive et cette action est nulle dans le segment postérieur.

La pénétration et la durée d'efficacité des collyres sont variables selon les produits utilisés.

### IV.1.1. Les médicaments de la pupille

#### A. Les mydriatiques

**Indications :**

- *A titre thérapeutique dans :*

- . Les kératites, sclérites, les épisclérites à visée antalgique
- . Les uvéites antérieures pour prévenir ou rompre les adhérences irido-cristalliniennes (synéchies) et limiter la douleur.

- *A titre diagnostique pour :*

- . La réalisation de l'examen du fond d'œil. En effet, la dilatation pupillaire permet de bien observer le cristallin, le vitré, la rétine et la pupille.
- . L'examen de la réfraction objective chez l'enfant :pour cela on utilise de l'atropine, du cyclopentolate (skiacol).

**Principaux effets indésirables :**

- *Locaux :*

- Tous les mydriatiques sont contre indiqués en cas d'angle iridocornéen étroit, sous peine de déclencher un glaucome aigu par fermeture de l'angle.
- Le trouble visuel ne dure que quelques heures avec le mydriaticum ou la néosynéphrine , à plusieurs jours avec l'atropine.

- *Systémiques :*

Les effets indésirables systémiques sont fréquents.

- concernant les parasympholytiques :



On peut avoir :

- . une sécheresse de la face
  - . une tachycardie sans hypertension
  - . des troubles auriculo-ventriculaires
  - . Chez les patients âgés avec adénome de la prostate : rétention aigue d'urine
- Concernant les sympathicomimétiques :
    - . tremblements, céphalées, pâleur,
    - . trouble du rythme cardiaque,
    - . HTA aigue.

**Mydriatiques à visée diagnostique ou thérapeutique :**

**a/ Les parasympholytiques**

***Atropine***

- Utilisée à la concentration 0,3 – 0,5% chez l'enfant, 1% chez l'adulte.
- La mydriase se produit 10 à 20 mn, elle dure 6 à 8 jours et elle s'accompagne d'une paralysie de l'accommodation (cycloplégie pour réfraction : 1 goutte 2 à 4 fois/j).

***L'homatropine***

Elle est utilisée à la concentration de 1%, a le même effet que l'atropine mais son action ne dure pas plus de 24 heures. (1 goutte 2 à 4 fois/j).

***Cyslopentolate*** (Skiacol)

- . utilisée à 0,5%,
- . Cycloplégie et mydriase.

***Tropicamide*** (Mydriaticum)

La mydriase est rapide mais fugace (dure 4 à 6 heures), c'est le mydriatique le plus couramment utilisé en consultation.

**b/ Les sympathomimétiques**

Ils sont utilisés comme mydriatiques

- L'adrénaline : 1‰ est peu utilisée en ophtalmologie.
- Le chlorhydrate de phényléphrine (néosynéphrine) : 5% à 15%, il est très utilisé pour renforcer l'action de l'atropine ou du mydriaticum.

## B. Les myotiques

Les collyres myotiques sont essentiellement des parasymphomimétiques.

### Indications :

- *A titre curatif* dans le glaucome par fermeture de l'angle essentiellement.
- *A titre préventif* dans l'attente d'un geste chirurgical (iridotomie).
- **La pilocarpine** : est le myotique le plus classique 0,5 à 4%.

Son action est rapide.

Sa durée d'action est de quelques heures à 12h.

Posologie : 3 à 5 fois / jour.

## IV.1.2. Les antiseptiques

Ce sont des substances bactériostatiques (bloquant la multiplication des germes) ou bactéricides (détruisant les germes)

D'utilisation ancienne, ils ont gardé des qualités indéniables en ce qui concerne leur tolérance et leur activité.

- Acide borique (boroclarine)
- Povidone iodé : (bétadine 5%), solution oculaire : antisepsie cornéo-conjonctivale pour désinfection du champ opératoire.
- Le bleu de méthylène 0,01% : colorant le plus utilisé, il est très allergisant.
- Picloxydine : ( vitabact ) antiseptique à la large spectre
- Hexamidine (collyre) : antiseptique à large spectre.

## IV.1.3. Les antibiotiques

Le choix de l'antibiotique ou l'association d'antibiotiques dépend du germe à détruire (bactéricides) ou à inhiber (bactériostatisme) et surtout de la localisation de l'infection oculaire.

L'œil représentant un milieu clos difficilement accessible aux antibiotiques, les collyres et pommades sont utilisés pour les infections au niveau des tuniques superficielles de l'œil.

Presque tous les antibiotiques actuels sont utilisés en collyres. Les instillations doivent être fréquentes (jusqu'à 6 fois / j). Les antibiotiques agissent suivant leur spectre d'action.

Avant les résultats du prélèvement bactériologique, les antibiotiques prescrits seront à large spectre. L'antibiotique sera adapté au germe en cause suivant les résultats de l'antibiogramme.

### **Antibiotiques à large spectre :**

Ils sont actifs sur les germes Gram+ et Gram-

- a. *Tétracyclines* : auréomycine en pommade
- b. *Chloramphénicol* : cébénicol (collyre)  
Ces antibiotiques ont une remarquable pénétration oculaire.  
Avantage : le passage systémique du principe actif est très faible par voie topique
- c. *Rifamycine* : (collyre, pommade)  
La pénétration intraoculaire est faible  
La tolérance est bonne
- d. *Aminoxides* :
  - Collyre néomycine
  - Collyre et pommade gentamycine : ne pénètre pas la barrière hémato-oculaire
  - Collyre et pommade tobrex (tobramycine).

### **Antibiotiques à spectre étroit :**

- Polymyxine (collyre)
- Bacitracine (collyre)

Leur spectre d'action est limité à des germes Gram-.

### **Antibiotiques synthétiques :**

1) Les sulfamides : malgré leur très bonne pénétration intraoculaire, ils ont été supplantés par l'arrivée des antibiotiques.

2) Les quinolones : Leur pénétration intraoculaire est excellente.  
- Chibroxine (collyre).

## **IV.1.4. Les antiviraux**

Les infections oculaires virales sont un motif fréquent de consultation chez les ophtalmologistes.

Certains tableaux cliniques sont très évocateurs : zona ophtalmique, kératite épithéliale dendritique herpétique ou rétinite à cytomégalovirus.

Les adénovirus sont une cause majeure de virose oculaire, mais ils ne sont heureusement responsables que d'atteintes des surfaces (conjonctivite et/ou kératite).

- Iduviran (idoxuridine 0,12%) : collyre  
1 goutte/h le premier jour puis toutes les 2 heures pendant 6 à 10 jours
- Zovirax : aciclovir 3% (pommade)  
1 application 5x/jour à poursuivre 3 jours après guérison.
- Virgan : Ganciclovir 0,15% (gel)  
1 goutte 5x/jour jusqu'à réépithélialisation, puis 3x/jour pendant 7 jours.

#### **IV.1.5. Les corticoïdes**

Les corticoïdes constituent les fondements de toute approche thérapeutique anti-inflammatoire.

Ce sont les médicaments de choix de beaucoup d'affections oculaires inflammatoires ou allergiques.

Ils sont d'une excellente efficacité.

Ils sont formellement contre indiqués en cas d'ulcère de cornée.

Ils existent sous la forme collyre ou pommade.

Les complications oculaires de la corticothérapie locale sont :

- ils freinent la cicatrisation,
- ils favorisent la dissémination des maladies virales et des mycoses,
- ils peuvent augmenter la tension oculaire chez les sujets prédisposés,
- ils favorisent l'apparition d'une cataracte sous capsulaire postérieure.

Ils peuvent être utilisés seul ou associés à des antiseptiques ou à des antibiotiques.

Exemples :

- Chibrocadron : dexaméthasone 0,1% + néomycine (collyre)
- Maxidrol : dexaméthasone 0,1% + néomycine + polymyxine B.  
(collyre / pommade)
- Flucon : collyre fluorométhalone 0,1%.

#### **IV.1.6. Anti-inflammatoires non stéroïdiens : AINS**

Les AINS sont des inhibiteurs de la synthèse de prostaglandines.

Il n'y a pas d'intérêt à proposer une grande fréquence d'instillations

Ils peuvent être préconisés en association ou en monothérapie.

- Diclofenac (voltarène) collyre
- Indométacine (indocollyre) collyre
- Undobiotique : association : indocollyre + gentamycine : collyre

#### **IV.1.7. Collyres anesthésiques**

L'anesthésie topique est destinée à des anesthésies de la surface oculaire :

- En consultation : - pour la prise de la tension oculaire  
- pour l'examen du FO au verre à trois miroirs
- Aux urgences : pour l'extraction de corps étrangers
- Au bloc opératoire : pour la chirurgie de la cataracte par phakoémulsification.



Les plus utilisés sont :

- Oxybuprocaine (novésine 0,4%, cébésine)
- Tétracaine 1%

#### IV.1.8. Les hypotonisants

##### 1) Les Bêtabloquants :

- Utilisés en collyre dans le traitement du glaucome depuis 1987
- Les bêtabloquants agissent sur la pression intraoculaire par diminution de la sécrétion active de l'humeur aqueuse.
- Font baisser la pression intraoculaire de 25 à 30% pendant 12h.

\* Timolol : Timoptol 0,5% - 0,25% : durée d'action : 12 heures.  
1 goutte 2x/j

\* Timoptol LP 0,5% - 0,25% : durée d'action : 24 heures.  
1 goutte /jour

\* Betoptic : 0,25% - 0,5% : durée d'action 12 heures.  
1 goutte 2x/j

\* Cartéol : 1 – 2% : durée d'action 12 heures.  
1 goutte 2x/j

\* Cartéol LP : durée d'action 24 heures.  
1 goutte /j

- Les contre indications systémiques :
  - insuffisance cardiaque aigue,
  - la bradycardie,
  - asthme et bronchopathie chronique obstructive,
  - syncopes sans diagnostic précis,
  - bloc auriculo-ventriculaire symptomatique.

##### 2) Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique :

- C'est seulement depuis 1995 que des collyres sont disponibles.
- Ils diminuent la synthèse de l'humeur aqueuse, ils agissent en bloquant le passage du sodium et donc de l'eau vers l'œil.
- Ils abaissent la pression intraoculaire de 20% pendant 8 heures.
- Ils sont prescrits 3x/j
  - \* Trusopt 2%
  - \* Azopt 1%

##### 3) Les prostaglandines :

- Ils augmentent la perméabilité de la voie uvéoscérale jusqu'à 60%
- La durée d'action est de 24 heures : 1 seule goutte le soir abaisse la PIO de 25 à 40%

- Les effets indésirables :
  - Pigmentation irienne chez les sujets prédisposés.
  - Augmentation de la longueur et de l'épaisseur des cils.
  - Œdème maculaire cystoïde chez certains patients opérés de cataracte.
  - Exemple :
    - Xalatan (Latanoprost) 0,005% (collyre)
    - Travatan (Travoprost) 0,004% (collyre)

## **IV.2. Les pommades ophtalmiques**

La plupart des collyres antibiotiques ou des collyres associant des antibiotiques et des corticoïdes ont leur équivalent en pommade. Les pommades permettent l'emploi de substances insolubles dans l'eau et de diminuer la fréquence des instillations. Les pommades sont appliquées surtout le soir. Leur inconvénient est qu'elles soient plus allergisantes que les collyres.

Exemples :

- Pommade antibiotique : auréomycine  
néomycine
- Pommade antibiotique-corticoïde : maxidrol  
Frakidex
- Pommade antivirale : acyclovire
- Pommade en gel antibiotique : fucitalmic.

## **IV.3. Les injections sous conjonctivales, latéro et péribulbaires**

C'est une voie qui permet d'obtenir dans l'œil, une concentration du produit plus élevée qu'avec les collyres, les pommades ou la médication générale.

### **Technique :**

L'injection s'effectue sous anesthésie topique avec une seringue fine. Actuellement, chez l'adulte, presque toutes les anesthésies se font par des injections latéro et péri-bulbaires.

On peut injecter :

- des antibiotiques ;
- des corticoïdes en cas d'inflammation ;
- des vasodilatateurs en cas de brûlure ;
- De l'adrénaline 1% pour rompre des synéchies irido-cristalliniennes.



Injection sous conjonctivale



injection péri-bulbaire

(photos prise du rapport de la Société Française d'Ophtalmologie. Les œdèmes maculaires ; 2016)

#### IV.4. Les injections intra-vitréennes

Actuellement, cette voie est de plus en plus utilisée. La diffusion du produit se fera vers la chambre antérieure en avant et vers la rétine en arrière. D'où la nécessité de ne pas utiliser des produits toxiques pour l'endothélium cornéen et la rétine.

##### Technique :

Sous anesthésie topique, l'injection intra vitréenne est effectuée au bloc opératoire par la voie d'abord de la pars plana à l'aide d'une aiguille de 20 - 30 G.

##### Produits injectés :

On peut injecter :

- Des antibiotiques en cas d'infection
- Des antiviraux (gancyclovir) en cas de rétinite nécrosante à cytomégalovirus
- Des corticoïdes
- Des anti-VEGF : Exemple
  - dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA),
  - œdème maculaire diabétique,
  - néo-vaisseau du fort myope



Injection intra-vitréenne. CHU BEO.

## **V. Les thérapeutiques générales**

Dix pour cent des prescriptions ophtalmologiques sont effectuées par voie orale ou par voie intraveineuse.

Quelque soit le type de médicament, pour être efficace dans l'œil, il faut qu'il franchisse les barrières hémato-aqueuses et hémato-rétiniennes.

La pénétration intraoculaire se fait par diffusion passive et par transfert actif à travers les épithéliums.

### **V.1. Les antibiotiques**

L'antibiothérapie par voie systémique sera efficace lorsque le germe en cause est isolé, avec un antibiogramme. Certains d'antibiotiques traversent la barrière hémato-oculaire.

Le choix se fera :

- en fonction de l'infection à traiter ;
- en fonction de l'âge du patient ;
- en fonction de l'état général des patients et de ses problèmes d'insuffisance hépatique, d'insuffisance rénale.

### **V.2. Les corticoïdes :**

Pour forcer la barrière hémato-oculaire et améliorer la bio disponibilité oculaire des corticoïdes, il faut avoir recours à des bolus de corticoïdes (methylprednisolone : solumedrol à de fortes doses 250 à 1000 mg par jour) avec relais par voie orale à dose lentement dégressive.

Les indications, les contre-indications, le dosage, le danger et les précautions d'application de la corticothérapie sont analogues à ceux employés en médecine interne.

### **V.3. Les antiviraux**

Les molécules sont souvent prescrites par voie orale et leur bio disponibilité par cette voie est variable. On a donc créé des pro- drogues absorbées par le tube digestif et qui sont transformées en drogue active.

Exemple : Valaciclovir métabolisée en aciclovir par une hydrolase après avoir été absorbée par le tube digestif.

### **V.4. Les antifongiques**

Aucun n'arrive à travers la barrière.

## V.5. Les hypotonisants généraux

### ❖ Acetozolamides (Diamox)

Il s'agit d'un inhibiteur de l'anhydrase carbonique. Il est utilisé sous forme de comprimés ou en injection intraveineuse.

*Mode d'action* : En cas d'hypertonie oculaire, il provoque une chute de la tension oculaire par la diminution de la sécrétion d'humeur aqueuse.

*Posologie* : Les comprimés sont dosés à 250 mg, ont une durée d'action de 8 heures.

*Dosage* : 1 comprimé 3x/j à 4x/j ou ½ comprimé 3x/j à 4x/j.

Il abaisse la pression intraoculaire de 40%.

En Injection intraveineuse, il est efficace sur le tonus oculaire en un quart d'heure.

L'injection se fera en injection lente d'un flacon de 500 mg avec une dose de 1 à 2 g/j.

Il faut compenser la fuite potassique par la prescription de sels de potassium.

*Les contres indications* :

- insuffisance rénale chronique,
- insuffisance hépatique,
- insuffisance cardiaque,
- diabète (risque d'acidose métabolique).

La prescription prolongée de diamox doit être accompagnée d'une surveillance clinique et d'une surveillance de la kaliémie, de la réserve alcaline, de la glycémie et de l'ECG.

### ❖ Le mannitol en intra veineux

Le mannitol est une substance hyperosmolaire qui permet d'augmenter le gradient osmotique entre le sang qui entoure l'œil et le milieu intraoculaire. Il s'ensuit une déshydratation des milieux intraoculaires, notamment du corps vitré.

- Le mannitol est un alcool polyédrique de gros poids moléculaire qui pénètre mal la barrière hémato aqueuse, il est éliminé par voie rénale.
- Il est utilisé dans la crise de glaucome aigu par fermeture de l'angle, en perfusion intra veineuse rapide (45 mn) de 250 ml à 10 ou 20%.

*Contres indications* :

- insuffisance rénale,
- insuffisance cardiaque,
- malades avec des antécédents neurologiques vasculaires.

## **V.6. Les immunosuppresseurs**

Ils sont utilisés, en particulier dans les affections inflammatoires oculaires graves (les Uvéites secondaires à la maladie de Behcet, la sarcoidose, syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada....)

## **VI. Conclusion**

Les médicaments sont des substances ou compositions présentant des activités curatives et/ou préventives à l'égard des maladies.

La prescription médicamenteuse doit rester l'apanage du médecin qui par son expérience clinique, par sa connaissance des effets indésirables est le seul à pouvoir mesurer les conséquences de ses actes.

## **Références**

1. H. Offret, M. Labetoulle, E. Frau. Thérapeutiques médicamenteuses en ophtalmologie (2003).
2. Ahuja M, Dhake AS, Sharma SK, Majumdar DK. Topical ocular delivery of NSAIDs. Aaps J 2008 ; 10 : 229-41.
3. Weijtens O, Schoemaker RC, Romijn FP, Htm, et al. Intraocular penetration and systemic absorption after topical application of dexaméthasone disodium phosphate. Ophthalmology 2002 ; 109 : 1887-91.
4. M, -N. Delyfer, M. Weber. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor. Thérapeutique générale (Rapport SFO 2016 : Œdèmes maculaires) ; chapitre 6 : 179-186.