



Pharmacologie et thérapeutique médicale en ophtalmologie

- Les médicaments ophtalmologiques obtiennent **la 5ème position parmi les classes pharmaceutiques les plus vendues** avec plus de 80 millions de boîtes délivrées.
- Cela peut en partie s'expliquer par l'augmentation de l'espérance de vie et l'augmentation concomitante des pathologies liées au vieillissement oculaire qui engendrent un besoin de plus en plus important des traitements ophtalmologiques
- Mais aussi par le mode de vie actuel : air conditionnée, port de lentilles de contact, écrans,

Bases fondamentales de la pharmacologie oculaire



- L'œil est un organe isolé du reste de l'organisme et de l'environnement extérieur grâce à des barrières.
- Ces barrières sont essentielles pour protéger les structures visuelles d'agressions mécaniques, chimiques, métaboliques et des agents pathogènes.
- 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.**

Barrières situées dans le segment antérieur :

- Barrières mécaniques

Les paupières

Le film lacrymal

Sclère

- Barrière épithéliale :

Les jonctions serrées de l'épithélium cornéen et conjonctival.

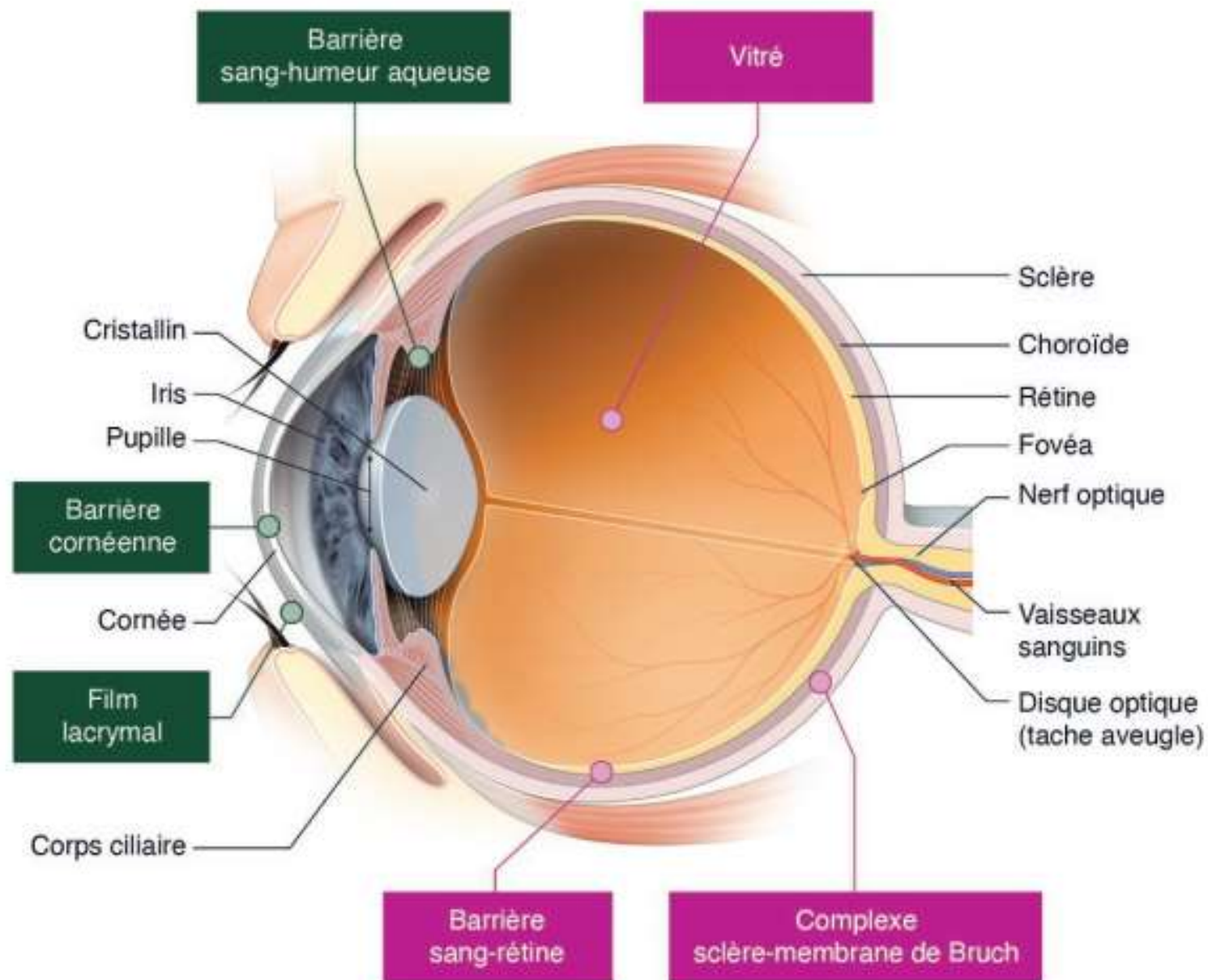
- Barrière hématoaqueuse :

Endothélium des vaisseaux de l'iris et de l'épithélium du corps ciliaire

Barrières situées dans le segment postérieure :

La barrière hématorétinienne interne : entre l'endothélium des capillaires rétiniens et les cellules gliales de la rétine.

La barrière hématorétinienne externe : se situe au niveau de l'épithélium pigmentaire et la choriocapillaire



Quelques notions pharmacologique

- La pharmacocinétique oculaire étudie l'influence des barrières statiques et dynamiques sur la biodisponibilité oculaire des médicaments administrés par différentes voies.

Se fait en 04 phases : l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un médicament.

- La biodisponibilité correspond à la fraction de la dose administrée qui atteint le compartiment cible. La biodisponibilité est très faible (inférieure à 5%) à cause de nombreuses raisons telles que les pertes très importantes au niveau de l'aire pré cornéenne.

Voies d'administration

Voie topique :

- La voie d'administration la plus fréquente.
- Les collyres représentent 95 % du marché des médicaments ophtalmiques.
- Une biodisponibilité très faible d'environ 1 à 7 % et un temps de résidence cornéen de 3 à 6 minutes au maximum.
- Nécessite des instillation plus fréquente, et des concentrations plus élevées.

Les autres voies d'administration :

Voie sous-conjonctivale :

Une bonne pénétration dans la cornée (par régurgitation au niveau du point de ponction et par les vaisseaux limbiques), l'humeur aqueuse, l'iris mais plus faible dans le vitré.

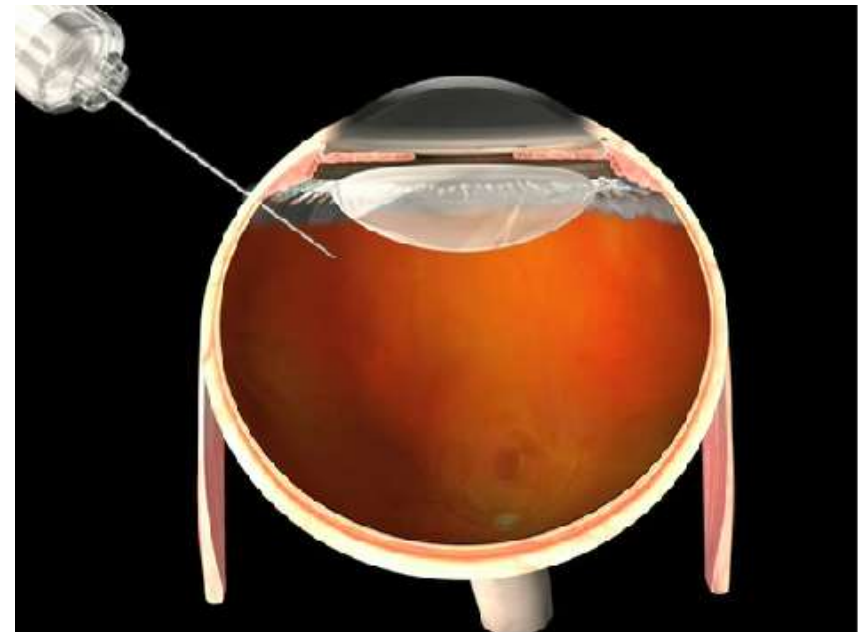
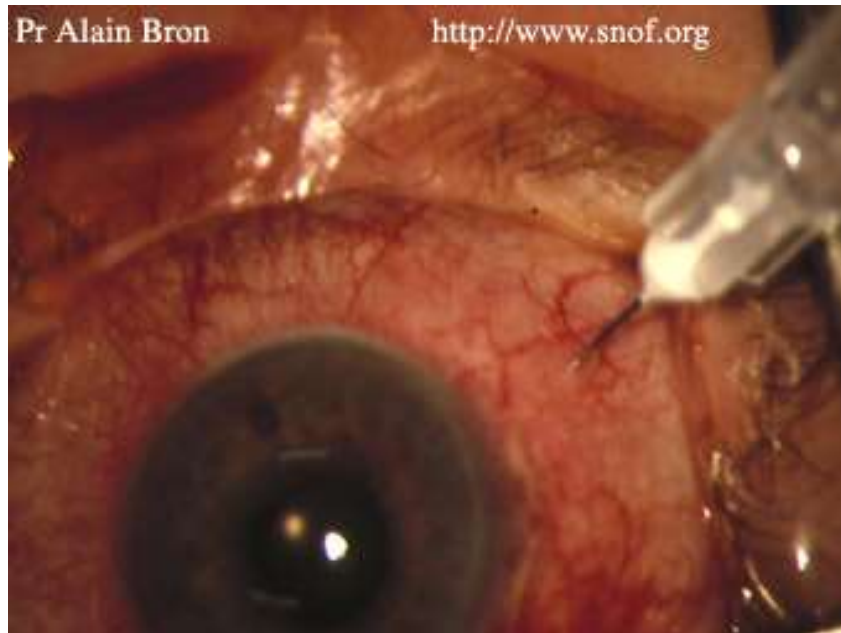


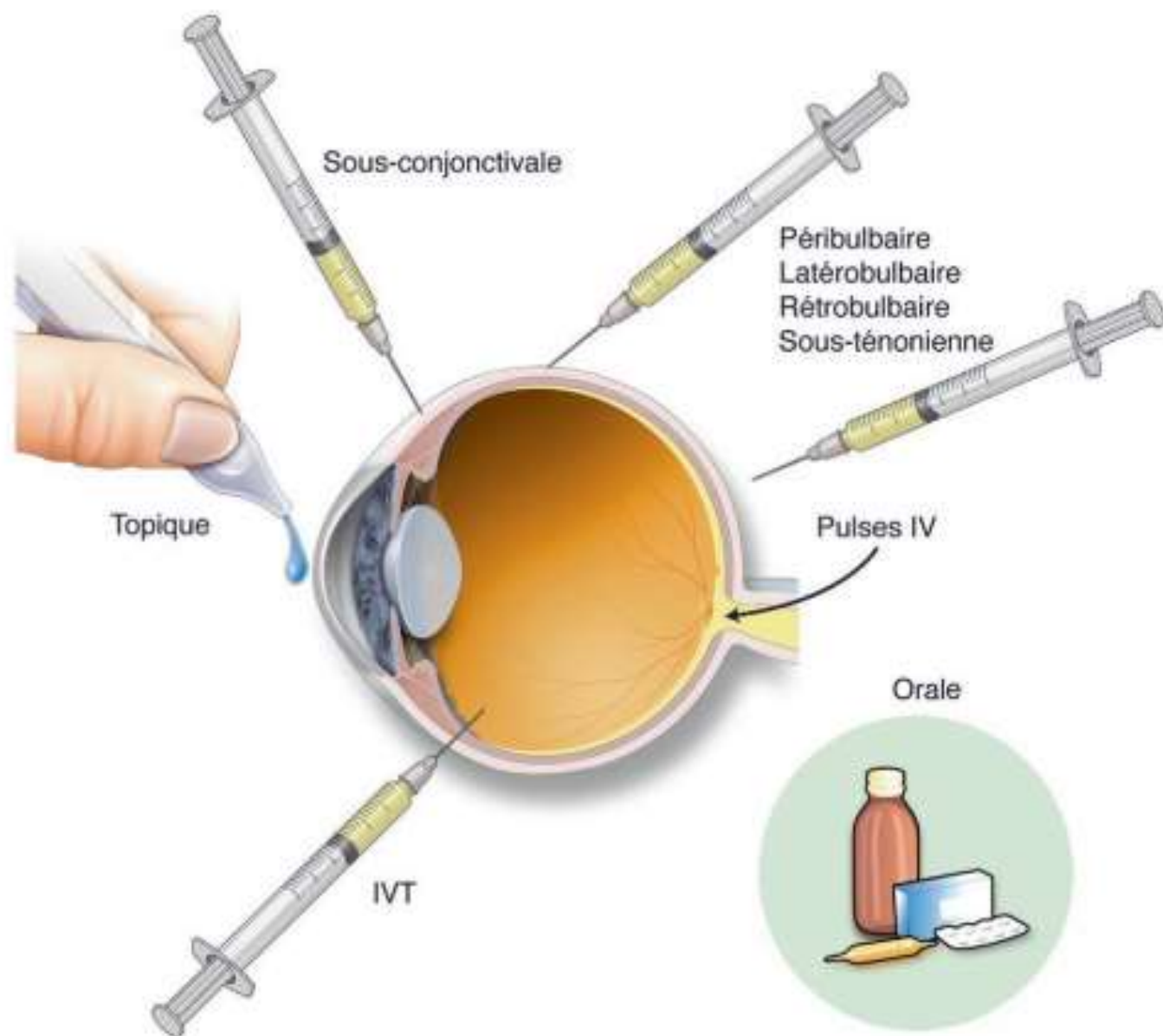
a | b

Voie intracaméculaire

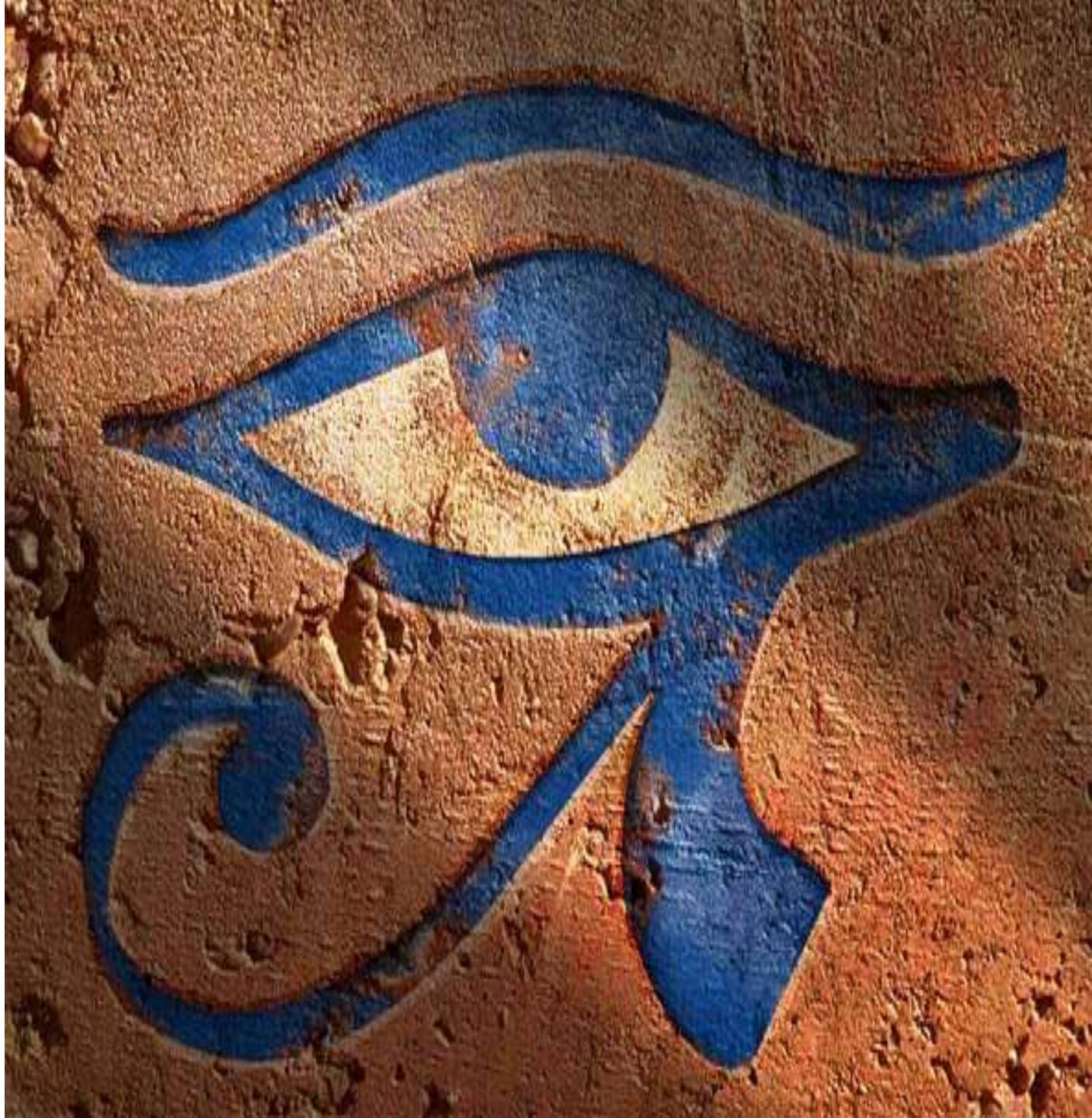
Voie intra-vitréenne

- Problème de la toxicité rétinienne des drogues.
- Il faut trouver le meilleur compromis entre une efficacité optimale et une toxicité minimale .
- Meilleure biodisponibilités vitréenne et rétinienne.





Traitement en ophtalmologie



Antibiotiques

- Sont des agents antibactériens, dont l'objectif est de guérir un œil infecté, sans rechutes.
- Leur durée d'action est brève, ce qui nécessite des instillations fréquentes de 4 à 8 fois.

Comment mener un traitement antibiotique ?

Pour choisir la(les) bonne(s) molécule(s)

- Il faut un bon diagnostic clinique :
 - Qui situe les germes
 - Qui évalue la gravité de l'infection
 - Ainsi que l'état du malade.
- Germe accessible : Avant toute antibiothérapie
 1. Prélèvement
 2. Antibiogramme

Mais en pratique.. Il faut savoir que :

- Des études épidémiologiques (ou un consensus, lorsqu'elles ne sont pas faites) permettent souvent, à partir du site, de dire quel germe a le plus de chances d'être en cause en premier , en second etc.....
- Et on peut alors, avec ce **raisonnement probabiliste, chercher quel antibiotique est le plus régulièrement** efficace sur les germes qui ont le plus de chances d'être en cause.

Les familles d' ATB à usage local à disposition en ophtalmologie sont :

| Antibactérien | |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fluoroquinolones | 3 ^{ème} et de 4 ^{ème} génération : meilleure biodisponibilité, moindre toxicité, spectre plus large. Atteint le vitré |
| Aminosides | Diffusent peu passent mal cornée normale , mieux si altérée |
| Acide fusidique | Bonne action de surface+ bonne pénétration en CA |
| Chloramphénicol | Bonne pénétration oculaire Atteint le vitré |
| Tétracyclines | Bonne pénétration +action sur germe intracel+ résistance rare |
| Rifamycines | Bonne pénétration intraoculaire Atteint le vitré |
| Polypeptides <i>Polymyxine B</i> | Aucune pénétration intraoculaire |
| Macrolides <i>Azithromycine</i> | Aucune pénétration intraoculaire Mais bonne action en surface ,dure après arrêt du trt |

Principales bactéries en cause selon le site

| Site de l'infection | Terrain | Germe en cause |
|----------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kératite | Non porteur de lentilles | Staphylocoques Streptocoques |
| | Porteur de lentilles | <i>Klebsiella</i> <i>Serratia</i> <i>E .Coli</i> <i>Protéus mirabillis</i> <i>Pseudomonas</i> |
| Conjonctivite | Non porteur de lentilles | Staphylocoques Streptocoques <i>Enterococcus faecalis</i> |
| | Porteur de lentilles | Bacilles à gram négatif <i>Pseudomonas</i> |
| | Enfant | <i>Hémophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> |
| | Nouveau né | Gonocoques |
| Blépharite | | Staphylocoques |



L'antibioprophylaxie locale

- En préopératoire: intérêt non prouvé
- En postopératoire: recommandée en + corticothérapie

Cas de la femme enceinte ou allaitante :

- Utiliser de préférence les antibiotiques sans risque (aucune étude concrète n'a été faite, mais le recul d'utilisation est très important et aucun élément inquiétant n'est retenu à ce jour)

1. Rifamycine
2. Fluoroquinolones
3. Macrolides

Comment, en pratique, limiter l'apparition de souches résistantes aux antibiotiques ?

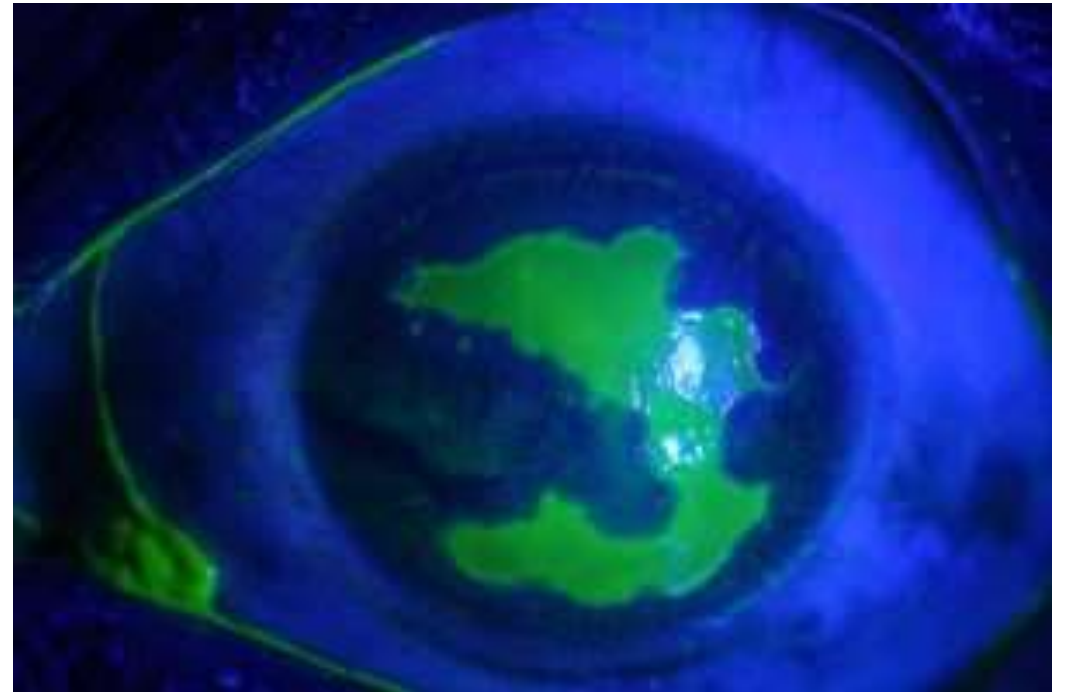
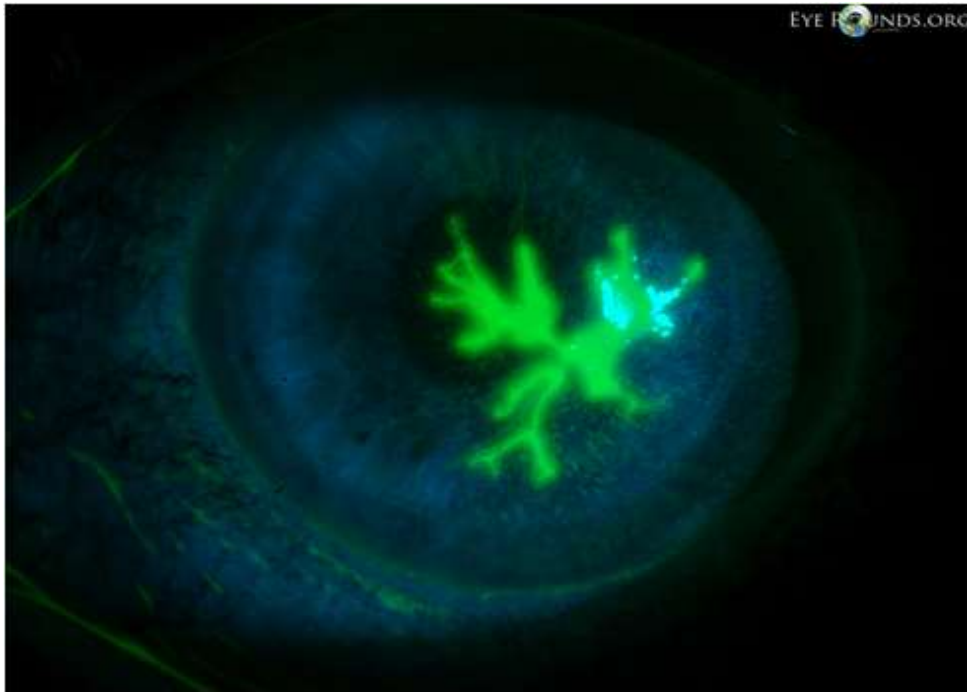
Ce qu'il
ne faut
pas faire

- ▶ Doses insuffisantes
- ▶ Traitement trop court
- ▶ Traitement de pathologies non bactériennes
- ▶ Traitement trop long à faible doses
- ▶ Molécule de spectre inadapté au germe

Les Anti viraux

- Les antiviraux : Ils sont **virostatiques** et non virucides. (Bloque la multiplication virale sans pouvoir éradiquer le virus).
- Les antiviraux commercialisés sont tous des inhibiteurs nucléosidiques de l'ADN polymérase virale.

- Les antiviraux ne sont pleinement actifs que lorsqu'il reste une activité immunitaire suffisante de la part de l'hôte infecté.
- Indications : infections virales principalement la kératite herpétique.



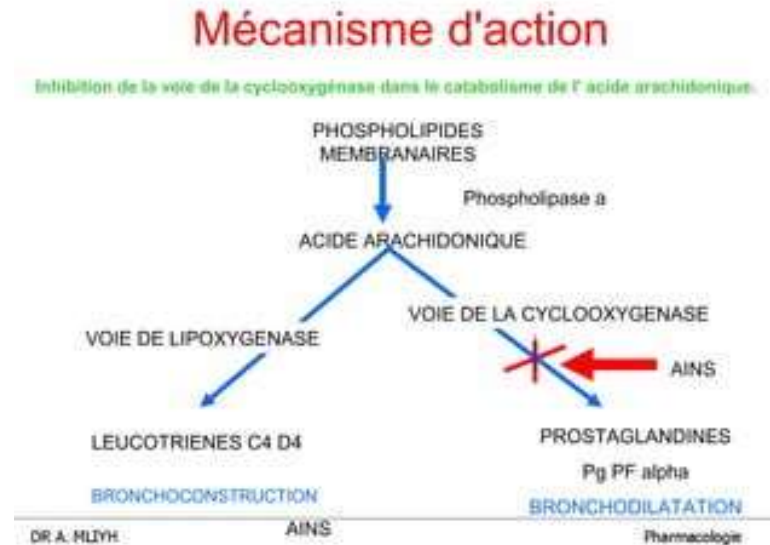
Les antiviraux utilisés en ophtalmologie

| 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 |

Anti-inflammatoires

Les Anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

- Les AINS inhibent la formation des prostaglandines pro-inflammatoires, vasodilatatrices et algogènes.
- Les différentes familles ***agissent par le même*** mécanisme, l'inhibition de la cyclo-oxygénase. (Enzyme pro inflammatoire)



Indications en ophtalmologie :

- En préopératoires : prévention myosis peropératoire.
- Prévention et traitement de l'inflammation après chirurgie du segment antérieur (cataracte...).
- Prévention et traitement de l'œdème maculaire cystoïde du pseudophaque.
- Prévention et traitement de l'inflammation après laser YAG.
- Traitement antalgique après chirurgie réfractive.
- Peu efficace en cas d'inflammation intra oculaire.

| Nom commercial | DCI | Conservateur | Présentation |
|----------------|----------------------------|---------------------|-------------------------------|
| Acular | Kétorolac throméthamine | Benzalkonium | Flacon 5 mL à 0,5 % |
| Indocollyre | Indométacine | Mercurothiolate / o | Flacon 5 mL 0,1 % Unidoses |
| Ocufen | Flurbiprofène | Mercurothiolate / o | Flacon 5 mL Unidoses |
| Voltarène | Diclofénac | Mercurothiolate / o | Flacon 5 mL Unidoses |
| Dicloed | Diclofénac | Sans conservateur | Flacon |

Effets indésirables :

- Une attention particulière doit être portée à la cornée.. principale victime des effets indésirables des AINS topiques :
 - Hyperhémie.
 - Brûlures.
 - Anesthésie cornéenne.
 - Kératite ponctuée superficielle.
 - Ulcération.

Contre indications relatives : sécheresse oculaire sévère, asthme

Anti-inflammatoire stéroïdiens (corticoïdes)

- Les anti-inflammatoires stéroïdiens sont des corticostéroïdes d'action locale anti-inflammatoire et antiallergique puissante.
- Ils ont une bonne pénétration conjonctivale, sclérale, cornéenne et au niveau de l'humeur aqueuse (mais elle est très faible au niveau du vitré).

Indications :

- Traitement post opératoire.
- Inflammatoire intraoculaire : uvéite
- Inflammatoire de la conjonctive des paupières : chalazion, blépharites
- Kératites stromales
- Les Conjonctivites allergiques sévères

| | 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 |

Effets indésirables :

- Hypertonie oculaire
- Glaucome cortisonique
- Cataracte cortisonique
- Intolérance liée à l'excipient et aux conservateurs

A RETENIR :

- Les corticoïdes locaux aggravent une kératite herpétique épithéliale. (favorise la réplication virale).

NE JAMAIS PRESCRIRE UN CORTICOIDE LOCAL POUR UN ŒIL ROUGE SANS EXAMINER LE PATIENT A LA LAMPE A FENTE

Anti glaucomateux

- Utilisés pour faire diminuer la pression intra oculaire :
 - En diminuant la sécrétion d'humeur aqueuse.
 - En augmentant son excrétion
- Administrés par voie locale en collyre +/- par voie générale en cas d'hypertonie.
- Tous les collyres diffusant dans la circulation générale à partir de la muqueuse des fosses nasales.

Prostaglandines :

- Ce sont les molécules les plus efficaces à très faible concentration
- Augmente l'excrétion de l'humeur aqueuse
- contre indications : Inflammation ATCD d'uvéite, d'herpes, ou d'OM.
- 01 instillation le soir



Bétabloquants :

- Diminue la synthèse HA par les procès
- Contre indications absolus: asthme, bradycardie, BAVdu 2ème et du 3ème degré, insuffisance cardiaque, maladie de Raynaud
- 01 instillation le matin.



Inhibiteur de l'anhydrase carbonique : Diminue la synthèse HA par les procès

Les collyres lubrifiants et cicatrisants :

- Indiquée en cas d'altération de la surface oculaire ou du film lacrymal protéger et nourrir la surface oculaire :
- Collyre lubrifiant (larmes artificielles)
- Pommade cicatrisante (pommade vitamine A)

Les collyres mydriatiques:

- Substances parasymphathicolytiques (tropicamide) ou sympathomimétiques (néosynéphrine).
- Permettant d'obtenir respectivement la dilatation de la pupille en bloquant le sphincter ou en stimulant le dilatateur de l'iris.
- Principalement utilisés pour l'examen ou la chirurgie de la chambre postérieure et du segment postérieur.
- Agissent en 20 à 30 minutes.
- Leur durée d'action est de quelques heures (tropicamide ou néosynéphrine)

Les collyres mydriatiques cycloplégiques:

- Permettant d'obtenir en plus de la **mydriase**, la **paralysie transitoire** des muscles ciliaires.
- Action prolongée sur plusieurs jours (atropine).
- Indiqués en cas d'inflammation intra oculaire (uvéite, traumatisme, chirurgie...)
- Action antalgique (mise au repos des muscles oculo moteurs intrinsèques).
- Limitation du risque de formation de synéchies irido cristalliniennes (adhérences inflammatoires)
- Utiles à l'exploration de certaines hypermétropies compensées en partie par les efforts accommodatifs chez le sujet jeune.

Les collyres myotiques

- Substances cholinergiques type pilocarpine.
- Les myotiques resserrent la pupille.
- Principalement utilisés pour lever un blocage pupillaire dans le cadre du traitement de la crise de glaucome aigu Par fermeture de l'angle en complément du traitement hypnotisant.
- Ils seront alors systématiquement instillés dans les 2 yeux.
- Jusqu'à réalisation de l'iridotomie bilatérale pour éviter un nouveau blocage pupillaire

Les anti angiogéniques

- Mode d'administration : Injection intra vitréenne Intra vitréenne.

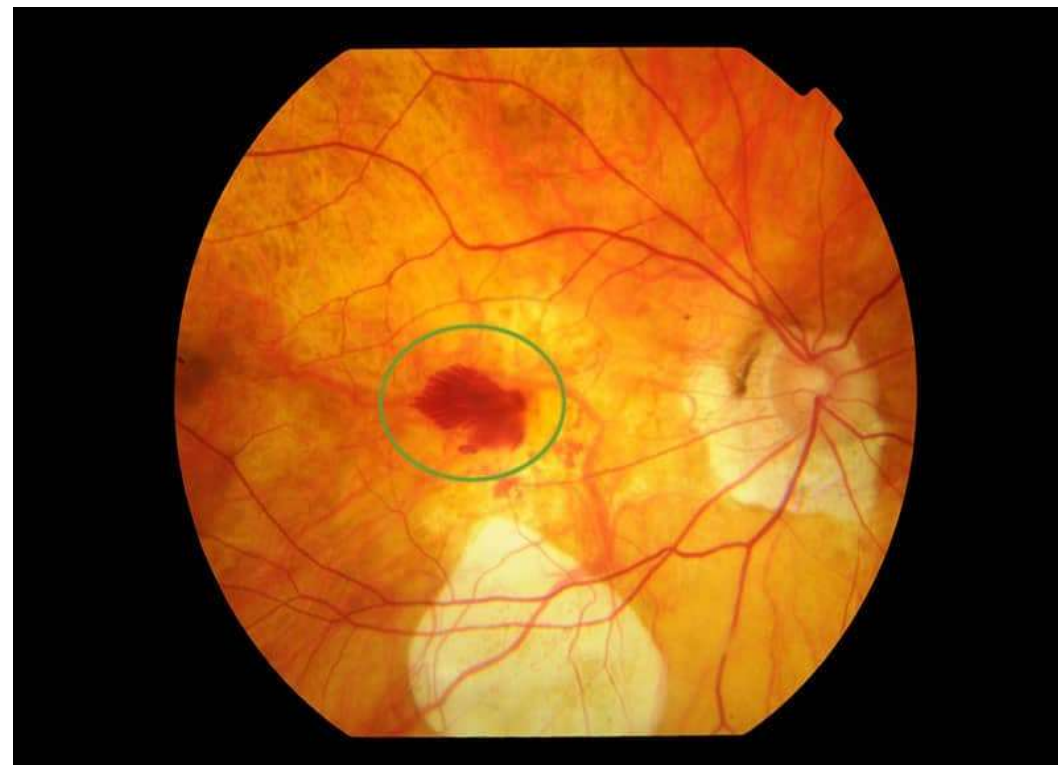
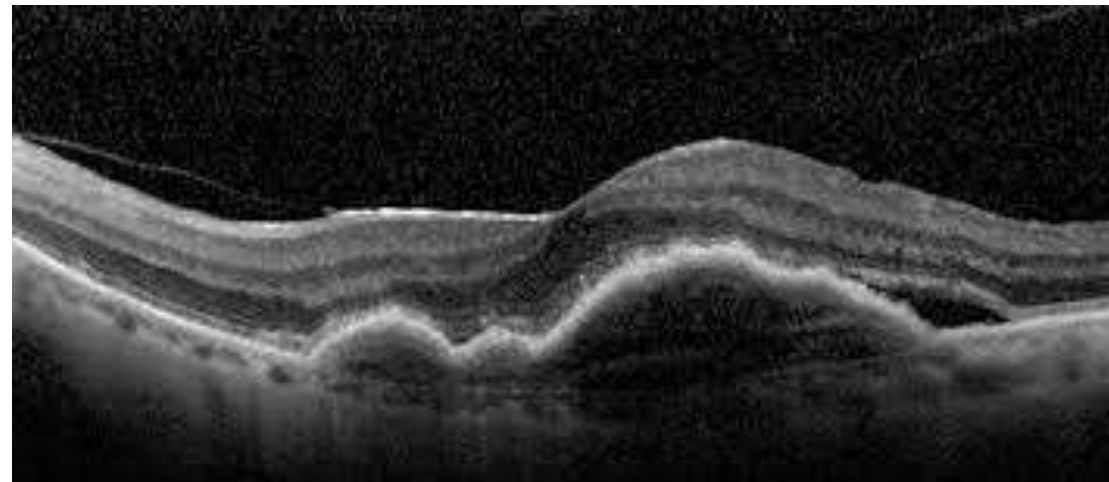
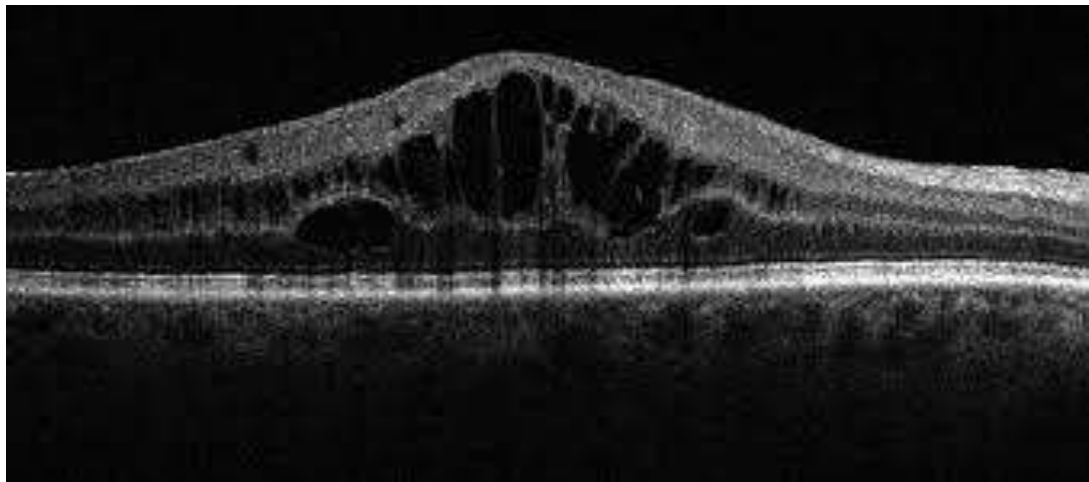
- Indications :

Prolifération néo vasculaire sur rétine ischémique

Œdème maculaire

DMLA

Néo vascularisation du fort myope



Take home message

- Les antibiotiques, c'est pas automatique !
- Pas de corticoïde local en cas de kératite herpétique.
- Les complications d'une corticothérapie locale prolongée : cataracte cortisonique, et hypertonie oculaire.
- AINS.. Attention aux cornées fragiles : KPS, ulcère et syndrome sec sévère

MERCI

