

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 transcléral 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 rétinienne 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.

La voie intravitréenne est devenue la principale voie d'administration des médicaments pour traiter les maladies rétinienne. 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 hématoréiniennes, 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-triméthoprim, 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

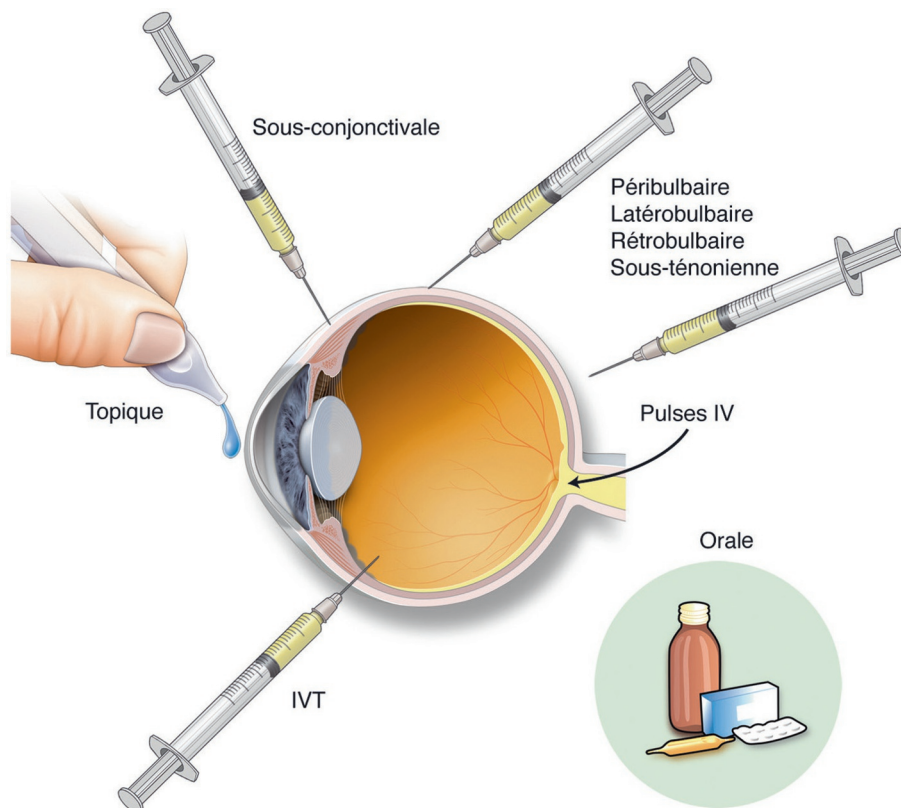


Fig. 2-1 Les différentes voies d'administration courantes des médicaments en ophtalmologie.
Source : Cyrille Martinet.

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 rétinienne 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 rétinienne héréditaires ou multifactorielles (dystrophies rétinienne 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 rétinienne ([ClinicalTrials.gov Identifier : NCT04311112](https://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 rétinienne.

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 rétinienne, 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](https://clinicaltrials.gov/Identifier:NCT03685253), [NCT04784234](https://clinicaltrials.gov/Identifier: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 le 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 larmolement 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 larmolement 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 larmolement 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 rétrobulbaires. 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 dépendent 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

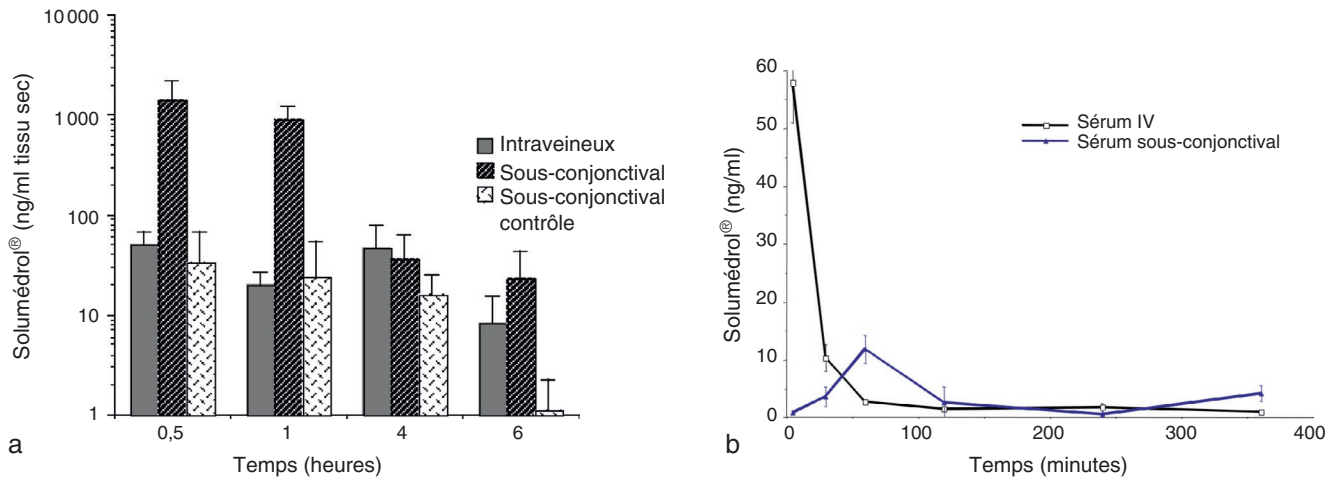


Fig. 2-2 Pharmacocinétique du Solumédrol® dans le sang et la rétine après injection sous-conjonctivale et intraveineuse. a. Comparaison des taux de Solumédrol® dans la rétine/choroïde après injection sous-conjonctivale ou intraveineuse de Solumédrol® (10 mg/kg) chez le lapin. b. Comparaison des taux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

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 hypertension 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 2^e 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 2^e 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 24^e 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.

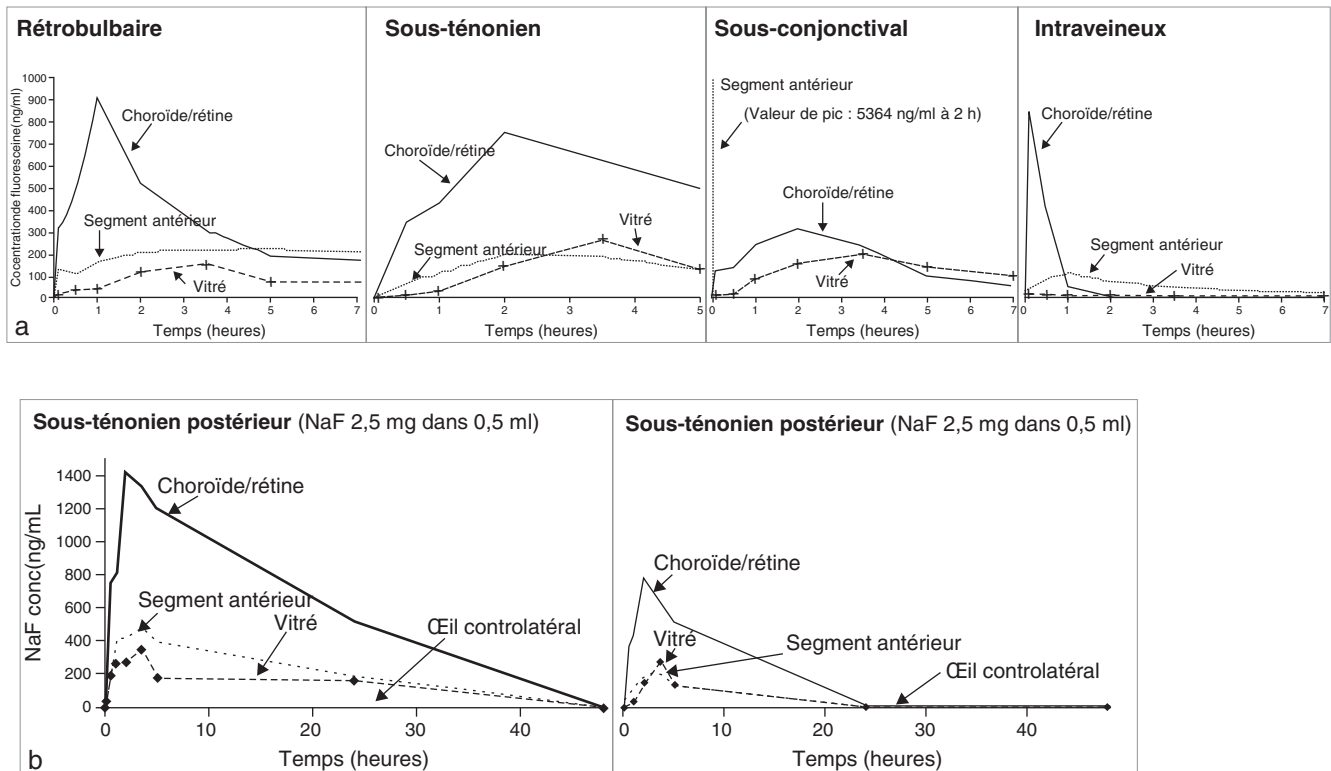


Fig. 2-3 Pharmacocinétique oculaire comparée de la fluorescéine sodique après administration par différentes voies péri-oculaire et par voie intraveineuse, mesurée par fluorométrie.

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 cardiopulmonaire 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].

I 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 rétinienne, les concentrations plasmatiques de bécavizumab 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 rétinienne, mais moins de la moitié de la dose rétinienne atteint le