

Vitré et médicaments

RÉSUMÉ : Le vitré est un tissu avasculaire occupant 80 % du volume du globe oculaire. Ses rapports avec le tissu rétino-choroïdien en font une entité anatomique idéale pour constituer un réservoir de médicament. La pénétration d'un médicament dans l'œil est très différente selon la voie d'administration utilisée. L'utilisation de dispositifs de relargage médicamenteux permet d'avoir une action pharmacologique plus pérenne. De nombreux facteurs influent sur la diffusion et l'élimination d'un médicament dans le vitré. D'autre part, la présence d'un produit médicamenteux dans le vitré peut entraîner des modifications de sa structure.



→ **B. WOLFF**^{1,2},
M. MAUGET-FAYSSE¹

1. Service du Professeur Sahel,
 Fondation A. de Rothschild, PARIS.
 2. Centre d'Exploration de la Rétine
 Kléber, LYON.

Le vitré est un tissu principalement constitué d'eau, de fibrilles de collagène et d'acide hyaluronique. Il constitue un espace central, avasculaire, occupant environ 80 % du volume (en moyenne 4 mL) du globe oculaire. Sa paroi antérieure (ou hyaloïde antérieure) est en contact en avant avec le corps ciliaire et la capsule postérieure du cristallin, alors qu'en arrière la hyaloïde postérieure entretient des rapports étroits avec le tissu rétino-choroïdien (notamment en regard du pôle postérieur). De par sa structure et ses rapports avec les tissus avoisinants, le vitré est rapidement apparu comme une entité anatomique idéale pouvant constituer un réservoir de médicament. Depuis 2006 et l'avènement des anti-VEGF dans le traitement de la DMLA, l'administration de produits médicamenteux directement dans le vitré est devenue pratique courante dans la prise en charge des maladies rétinienne.

La biodisponibilité d'un médicament correspond au taux et à la vitesse d'absorption du produit dans un tissu. Cette dernière est très différente selon la voie d'administration du produit utilisé : faible pour un traitement topique ou au contraire élevée en cas d'injection intravitréenne. D'autre part, la répartition d'un médicament à l'intérieur de la cavité vitréenne sera d'autant moins pré-

dictible que sa structure est altérée (myopie forte, inflammation, infection...). Le principe actif s'élimine le plus souvent par voie enzymatique (activité nucléasique du vitré) ou par diffusion transrétinienne vers la circulation choroïdienne. Dans certains cas cependant, l'élimination se fera par voie antérieure via l'humour aqueuse et le canal de Schlemm.

Comment accéder au vitré ?

1. Injections intravitréennes (IVT)

En pratique clinique, l'IVT est la seule voie qui permet d'accéder directement à l'espace intraoculaire. Elle représente donc la voie d'administration privilégiée des médicaments utilisés pour les maladies rétinienne et choroïdienne. La molécule injectée dans le vitré diffuse du gel vitréen vers la rétine puis la choroïde.

2. Dispositifs de relargage médicamenteux

Différents dispositifs de relargage (polymères, liposomes, microsphères...) de médicaments ont été étudiés dans le but d'avoir une action pharmacologique pérenne tout en maintenant un taux constant de principe actif. Récemment, un polymère solide biodé-

LE DOSSIER

Le vitré

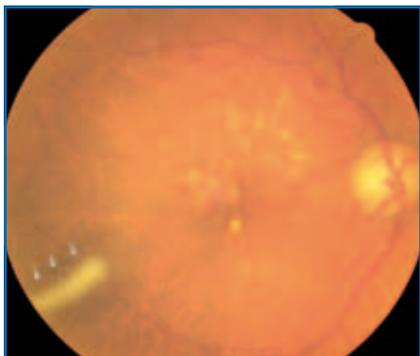


FIG. 1: Implant de dexaméthasone (Ozurdex) vu dans la cavité vitréenne (flèches), 3 mois après son injection.

gradable (Novadur) (**fig. 1**) contenant de la dexaméthasone a été développé pour le traitement de l'œdème maculaire compliquant les occlusions veineuses rétiniennes [1]. La durée d'action de la molécule peut ainsi aller jusqu'à 6 mois. Une autre technique, l'iontophorèse transsclérale, consiste à faire pénétrer des agents médicamenteux de la sclère vers la cavité vitréenne grâce à l'application d'un courant électrique [2]. L'iontophorèse pourrait avoir de nombreuses applications aussi bien pour l'administration de médicaments que comme vecteur de thérapie génique.

3. Autres voies d'administration

● Administration topique

Cette voie ne permet pas d'obtenir des taux médicamenteux suffisants dans le vitré. Le courant d'humeur aqueuse allant du corps ciliaire vers la chambre antérieure contribuerait à la mauvaise diffusion du produit vers le segment postérieur. Un passage transconjonctival puis transcléral du composé reste cependant possible.

● Administration systémique

Les barrières hémato-rétiniennes (BHR) interne et externe représentent un obstacle à la diffusion du produit. De fortes doses sont ainsi nécessaires pour obtenir

des concentrations médicamenteuses efficaces. En cas d'altération des BHR, une diffusion accrue peut être observée dans le vitré.

● Injections périoculaires

Ce mode d'administration produit de meilleurs résultats en termes de biodisponibilité que la voie systémique, mais n'épargne pas l'organisme d'un passage dans la circulation générale. La pénétration du produit sera d'autant meilleure que la sclère est fine et que le produit est de faible poids moléculaire. La biodisponibilité est probablement différente selon le site d'injection du produit : sous-conjonctivale, sous-ténoïenne, péribulbaire ou rétrobulbaire. Aucune étude pharmacocinétique n'a cependant pu établir la supériorité de l'une de ces voies par rapport aux autres.

Implication de la qualité du vitré sur la biodisponibilité des médicaments

La concentration intravitréenne d'un médicament est très difficile à prévoir. En effet, de nombreux facteurs influent sur la diffusion et l'élimination du produit :

- L'élimination sera d'autant plus rapide que le produit actif est hydrosoluble et de faible poids moléculaire.
- La répartition du produit dans le vitré sera peu homogène si les composantes biochimiques de ce dernier sont altérées [3] (myopie forte, infection, inflammation, âge, antécédents chirurgicaux).
- L'intégrité de l'interface vitréorétinienne et l'état des barrières hémato-oculaires influent sur l'élimination du produit.
- La pression intraoculaire pourrait influencer sur la cinétique du médicament.

La réalisation d'une vitrectomie peut ainsi avoir comme effet positif de favoriser la diffusion des molécules à travers la

cavité vitréenne. En revanche, le risque de toxicité pourra être majoré du fait de l'absence de protection réalisée par le gel vitréen. De même, la clairance d'un médicament sera augmentée. Lee *et al.* [4] ont pu montrer que la clairance du VEGF 165 était nettement augmentée en cas de vitrectomie. Aucune étude n'a cependant pu établir de façon formelle une diminution de l'efficacité d'un traitement par anti-VEGF chez des patients ayant bénéficié d'une vitrectomie. L'utilisation de dispositifs de relargage de médicaments pourrait permettre de conserver des concentrations suffisantes dans des yeux vitrectomisés. Boyer *et al.* [5] ont montré que l'efficacité de l'Ozurdex dans le traitement de la maculopathie diabétique était identique dans les yeux vitrectomisés.

Risques locaux et généraux d'une administration médicamenteuse intravitréenne

1. Les risques généraux

L'élimination du produit contenu dans le vitré se faisant principalement vers la circulation choroïdienne, des concentrations sériques du principe actif peuvent être ainsi retrouvées. Une étude de Davidovic *et al.* [6] a ainsi pu mettre en évidence une baisse des concentrations sériques en VEGF dans les jours suivant une injection intravitréenne de bevacizumab. Le risque systémique reste cependant très faible pour la plupart des médicaments utilisés.

2. Les risques locaux

L'administration d'un produit dans le vitré peut constituer une porte d'entrée infectieuse. Les taux d'endophthalmies après IVT restent cependant très faibles [7, 8] même s'ils ne doivent pas être négligés. Il faudra également considérer les effets secondaires propres à chaque classe médicamenteuse (hypertonie cor-

tico-induite, toxicité des aminosides...). Par ailleurs, il convient de prendre en compte les modifications possibles du vitré provoquées par l'injection ou l'implantation du principe actif. En effet, la présence d'un produit médicamenteux ou d'un dispositif dans le vitré est susceptible d'entraîner des changements physico-chimiques et environnementaux non négligeables (détachement postérieur du vitré, déchirures rétinienues, libération de cytokines...).

Conclusion

La pharmacodynamie d'un médicament au sein du vitré reste très complexe. Son efficacité dépend de multiples facteurs : sa taille, l'état du vitré et l'intégrité des

barrières hémato-oculaires. L'injection intravitréenne reste aujourd'hui la voie d'administration privilégiée des médicaments utilisés pour les maladies rétinienues et choroidiennes.

Bibliographie

1. HALLER JA, BANDELLO F, BELFORT R JR *et al.*; OZURDEX GENEVA STUDY GROUP. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 2010; 117: 1134-1146.
2. BEJJANI RA, ANDRIEU C, BLOQUEL C *et al.* Electrically assisted ocular gene therapy. *Surv Ophthalmol*, 2007; 52: 196-208.
3. SEBAG J, ANSARI RR, SUH KI. Pharmacologic vitreolysis with microplasmin increases vitreous diffusion coefficients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2007; 245: 576-580.
4. LEE SS, GHOSH C, YU Z *et al.* Vitreous VEGF clearance is increased after vitrectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010; 51: 2135-2138.
5. BOYER DS, FABER D, GUPTA S *et al.*; OZURDEX CHAMPLAIN STUDY GROUP. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina*, 2011; 31: 915-923.
6. DAVIDOVIC SP, NIKOLIC SV, CURIC NJ *et al.* Changes of serum VEGF concentration after intravitreal injection of Avastin in treatment of diabetic retinopathy. *Eur J Ophthalmol*, 2012 Feb 16:0. doi: 10.5301/ejo.5000118.
7. 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: 1432-1444.
8. ROSENFELD PJ, BROWN DM, HEIER J *et al.*; MARINA STUDY GROUP. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006; 355: 1419-1431.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.