

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLEB BLIDA 1
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



**Les lentilles de contact médicamenteuses pour le traitement des
maladies oculaires**

Thèse d'exercice de fin d'études présentée en vue de l'obtention du Diplôme d'État
de Docteur en Pharmacie

Soutenue publiquement le : 25 juillet 2021

Présentée par :

OUAMRANE Lynda Yasmine

MOKRANE Rima

Sous la direction de :

Dr. H. BENGUERGOURA

Maitre de conférences en Chimie

Devant le jury :

Dr. N. KHADER

Maitre-assistante en biophysique
Pharmaceutique (Université de
Blida 1)

Présidente de jury

Dr. H. IMOUCHE

Maitre-assistant en Chimie
Minérale (Université de Blida 1)

Examineur

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	I
DEDICACE	II
LISTE DES TABLEAUX	IV
LISTE DES FIGURES	IV
LISTE DES SCHEMAS.....	V
ABREVIATIONS	VI
INTRODUCTION GENERALE	1
CHAPITRE I : ŒIL ET PATHOLOGIES	4
I.1 ANATOMIE DE L'ŒIL.....	5
I.1.1 Les membranes oculaires de l'œil	5
I.1.2 Les milieux transparents du globe oculaire	6
I.1.3 Les muscles du globe oculaire	6
I.1.4 La vascularisation de l'œil.....	7
I.1.5 Les paupières.....	8
I.1.6 L'appareil lacrymal.....	8
I.1.7 La rétine	8
I.1.8 Les voies optiques	9
I.2 PATHOLOGIES DE L'ŒIL	10
I.2.1 Conjonctivite	10
I.2.1.1 Les signes cliniques	11
I.2.1.2 Formes étiologiques	11
I.2.1.2.1 Les conjonctivites bactériennes	11
I.2.1.2.2 Les conjonctivites virales.....	11
I.2.1.2.3 Les conjonctivites allergiques	12
I.2.1.2.4 Les conjonctivites toxiques	12
I.2.1.3 Traitement	12
I.2.2 Atteinte cornéenne.....	13
I.2.2.1 Kératite ulcéreuse	13
I.2.2.1.1 kératites ulcéreuses microbiennes	13
I.2.2.1.2 kératites ulcéreuses virales	13
I.2.2.2 kératites interstitielles.....	14
I.2.2.3 Traitement antibiotique des kératites bactériennes.....	14
I.2.3 Blépharite	14
I.2.3.1 Traitement	15
I.2.4 L'orgelet	15
I.2.4.1 Causes de l'orgelet	16
I.2.4.2 Les symptômes de l'orgelet	16
I.2.4.3 Traitements.....	16
CHAPITRE II : SYSTEMES DE DELIVRANCE DE MEDICAMENTS OCULAIRES	18
II.1 LES SYSTEMES DE DELIVRANCE DE MEDICAMENTS OCULAIRES CONVENTIONNELS	19
II.1.1 Collyres liquides / solutions topiques	19
II.1.2 Émulsions	20
II.1.3 Suspension.....	20
II.1.4 Pommades	21

II.1.5 Gels ophtalmiques	21
II.2 NOUVEAUX SYSTEMES DE DELIVRANCE OCULAIRE DE MEDICAMENTS.....	21
II.2.1 Administration de médicaments oculaires basée sur la nanotechnologie	21
II.2.1.1 Nanomicelles.....	22
II.2.1.2 Nanoparticules.....	22
II.2.1.3 Nanosuspensions.....	23
II.2.1.4 Liposomes	23
II.2.1.5 Dendrimères	23
II.2.2 Systèmes de gélification in situ.....	24
II.2.3 Systèmes polymériques de délivrance médicamenteuse : les implants.....	24
II.2.4 Micro-aiguilles	25
II.2.5 Lentilles de contact	25
CHAPITRE III : LENTILLES DE CONTACT MEDICAMENTEES	27
III.1 LIMITES DES METHODES TRADITIONNELLES D'ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS OCULAIRES.....	28
III.2 GENERALITES SUR LES LENTILLES.....	29
III.2.1 Historique sur les lentilles de contact	29
III.2.2 Types de lentilles.....	30
III.2.3 Classification sur la base des matériaux utilisés	30
III.2.3.1 Lentilles souples	30
III.2.3.2 Lentilles rigides perméables à l'oxygène.....	31
III.2.3.3 Lentilles de contact en silicone hydrogel.....	31
III.2.4 Classification sur la base du temps de port.....	32
III.2.4.1 Lentilles à utilisation continue	32
III.2.4.2 Lentilles à utilisation quotidienne	32
III.2.5 Propriétés des lentilles de contact	33
III.2.5.1 La perméabilité à l'oxygène	33
III.2.5.2 Coefficient de friction	33
III.2.5.3 Le module d'élasticité	33
III.2.5.4 Mouillabilité	34
III.3 LENTILLES DE CONTACT MEDICAMENTEES.....	34
III.3.1 Lentilles de contact commerciales utilisées pour l'administration de médicaments	36
III.3.1.1 Utilisation de lentilles de contact en combinaison avec des médicaments topiques	36
III.3.1.2 Imprégnation des lentilles de contact dans une solution de principe actif	36
III.3.1.3 Lentilles traitées à la vitamine E trempées dans une solution médicamenteuse	37
III.3.2 Lentilles de contact avec impression moléculaire	41
III.3.3 Lentilles de contact chargées en liposomes	41
III.3.4 Lentilles de contact incorporant des nanomicelles.....	42
III.3.5 Lentilles de contact chargées avec des particules.....	43
III.3.6 Lentilles cornéennes contenant des films de polymères	43
CHAPITRE IV : MATERIELS ET METHODES	44
IV.1 OBJECTIF DU TRAVAIL	45
IV.2 MATERIEL	45
IV.2.1 La verrerie	45
IV.2.2 Equipements	45
IV.2.3 Description du principe actif : L'acide fusidique.....	45
IV.2.3.1 Origine et structure.....	45
IV.2.3.2 Mécanisme d'action	46
IV.2.3.3 Spectre d'activité.....	46
IV.2.3.4 Les voies d'administration oculaires de l'acide fusidique	47
IV.2.3.4.1 La voie topique	47

IV.2.3.4.2 Voie sous-conjonctivale.....	47
IV.2.3.5 Effets indésirables et résistances	47
IV.2.3.6 Propriétés de l'acide fusidique	47
IV.2.4 La vitamine E.....	47
IV.2.4.1 Structure Chimique	48
IV.2.4.2 Propriété physico-chimique	48
IV.2.5 Les lentilles de contact	48
IV.2.6 Autres produits utilisés	49
IV.3 METHODES	49
IV.3.1 Imprégnation de la vitamine E dans la lentille	49
IV.3.2 Imprégnation des lentilles par l'acide fusidique	50
IV.3.3 Suivi de la libération de l'acide fusidique à partir des lentilles.....	51
IV.3.3.1 Élaboration de la courbe d'étalonnage standard de l'acide fusidique dans la solution tampon phosphate (pH =7.4).....	51
IV.3.3.2 Préparation de la solution tampon phosphate (PBS)	52
CHAPITRE V : RESULTATS ET DISSCUSSION	54
V.1 IMPACT DE LA VITAMINE E SUR LES PROPRIETES DE LA LENTILLE	55
V.1.1. Impact de la vitamine E sur la transmittance de la lentille	55
V.1.2 Impact de la vitamine E sur le diamètre de la lentille	56
V.2 SPECTRE UV DE L'ACIDE FUSIDIQUE	58
V.3 COURBE D'ETALONNAGE.....	58
V.4 DISCUSSION DES PROFILS DE LIBERATION	59
CONCLUSION	62
BIBLIOGRAPHIE.....	64

Remerciements

*Nous tenons d'abord à remercier **Allah le tout puissant**, de nous avoir donné le courage et la patience durant toutes ces longues années d'études et la volonté de mener à bien notre projet professionnel.*

*À notre encadreuse **Docteur BENGUERGOURA**, nous vous remercions de nous avoir fait confiance et de nous avoir fait l'honneur de prendre connaissance de ce travail. Merci pour la qualité de vos enseignements, pour vos conseils avisés et votre disponibilité tout au long de la rédaction de ce mémoire. Que vous trouveriez dans ce travail l'expression de notre sincère gratitude et le témoignage de notre profond respect.*

*À vous honorables membres du jury, **Docteur KHADER** qui nous a fait l'honneur de présider ce Jury ; **Docteur IMOUDECHE** pour avoir accepté d'examiner ce modeste travail. Trouvez ici l'expression de nos sincères remerciements et notre très grande considération.*

Dédicace

À mes parents, si promptes à croire en moi, pour l'éducation et tout l'amour que vous m'avez apporté, merci pour votre confiance, vos prières pour moi, vos encouragements et votre présence quotidienne. Voici le fruit de vos sacrifices.

Que Dieu le tout puissant vous procure une bonne santé et vous accorde une longue vie.

À ma sœur Sara et mon frère Lyes, vous avez su être là au moment de joie mais aussi de doute et d'inquiétude, merci pour votre soutien infailible tout au long de mes années d'études.

À toi Rima, mon amie et binôme, avec qui j'ai partagé tous ces bons moments et avec qui j'ai surmonté les difficultés ; ainsi qu'à toute ta famille.

À mes deux chères Safia et Sarah, qui m'ont permis de passer des années formidables. Sans vous ces années n'auraient pas été aussi mémorables.

À mes amies d'enfance Chaïma, Rahil et Asma, pour tous ces meilleurs moments passés et à venir, je vous remercie du fond du cœur.

A toutes personnes qui ont contribuées de près comme de loin à cette réussite, que je ne peux citer mais qui sont dans mon cœur.

Lynda Yasmine.

Dédicace

À mes très chères parents, tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisée, j'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi et réalisé aujourd'hui l'un de vos rêves.

Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants. Je vous aime papa et maman.

À mes frères Mohamed et Walid, je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous mes deux chers frères, Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

À ma chère Lynda Yasmine, tu es pour moi une sœur et une amie, nous avons partagé ensemble beaucoup de moments de joie et de frustration qu'on a pu surmonter ensemble. Que Dieu te procure tout le bonheur que tu mérites.

À mes amies Safia et Sarah, Qui font partie de ces personnes rares par leur gentillesse, leur tendresse et leurs grands cœurs, Je vous souhaite une vie pleine de réussite, de santé et de bonheur.

Rima

LISTE DES TABLEAUX

Tableau III.1 : Jalons historiques de l'invention des lentilles de contact.....	30
Tableau III.2 : Quelques travaux visant la réalisation de LCM.	35
Tableau III.3 : Études sur les gouttes ophtalmiques topiques administrées après la pose de lentilles de contact commerciales.	36
Tableau III.4 : travaux utilisant la vitamine E comme barrière de diffusion.....	39
Tableau IV.1 : spectre d'activité d'acide fusidique.....	46
Tableau V.1 : Les valeurs des absorbances mesurées par spectroscopie UV-Visible des différents prélèvements effectués durant une semaine.....	59
Tableau V.2 : les concentrations d'acide fusidique libérés par les lentilles durant une semaine.....	60

LISTE DES FIGURES

Figure I.1 : Structure de l'œil.....	5
Figure I.2 : les muscles de l'œil.	6
Figure I.3 : la vascularisation du globe oculaire.....	7
Figure I.4 : appareil lacrymal.	8
Figure I.5 : Les cellules photo réceptrices.....	9
Figure I.6 : Les voies optiques.....	10
Figure I.7 : Conjonctivite.....	10
Figure I.8 : Kératite ulcéreuse.....	13
Figure I.9 : Blépharite.....	15
Figure I.10 : différence entre orgelet et chalazion.....	16
Figure II.1 : Schéma montrant la différence entre une émulsion et une suspension.....	21
Figure II.2 : Nano vecteurs pour l'administration oculaire des médicaments.....	22
Figure III.1 : Concept d'effet de la barrière de diffusion de la vitamine E à retarder le transport des médicaments.	39
Figure III.2 : Illustration schématique de la formation de cavités à haute affinité pour l'empreinte moléculaire.....	41
Figure III.3 : Illustration schématique des liposomes et des micelles.....	42
Figure IV.1 : structure de l'acide fusidique.....	46
Figure IV.2 : structure chimique de la vitamine E.....	48
Figure IV.3 : Aspiration de la vitamine E à l'aide d'une seringue.	50
Figure IV.4 : La solution mère et les 5 solutions diluées préparé.	52
Figure IV.5 : Agitation de la solution BPS.....	53

Figure V.1 : variation de la transmittance des différentes lentilles. (A) : lentille pure. (B) : lentille avec 0.3 g de vitamine E. (C) : lentille avec 0.6 g de vitamine E.....	55
Figure V.2 : Impact de la vitamine E sur la transparence de la lentille. (A) : lentille pure. (B) : lentille avec 0.3 g de vitamine E. (C) : lentille avec 0.6 g de vitamine E.	56
Figure V.3 : les changements de taille des lentilles après chargement de la vitamine E. (A) : lentille pure. (B) : lentille avec 0.3 g de vitamine E. (C) : lentille avec 0.6 g de vitamine E.	57
Figure V.4 : variation de l'épaisseur des différentes lentilles. (A) : lentille pure. (B) : lentille avec 0.3 g de vitamine E. (C) : lentille avec 0.6 g de vitamine E.	57
Figure V.5 : Spectre UV de l'acide fusidique.....	58
Figure V.6 : courbe d'absorption en fonction des concentrations des solutions diluées.....	58
Figure V.7 : courbe de variation de la concentration de l'acide fusidique en fonction du temps à partir de lentille imprégnée selon les différentes méthodes.....	60
Figure V.8 : Les quantités d'acide fusidique totales libérées au bout de 7 jours par les différentes méthodes.....	61

LISTE DES SCHEMAS

Schéma III.1 : Classification des lentilles.....	30
---	-----------

ABREVIATIONS

ATB : antibiotique.

BSA : albumine de sérum bovin.

CLIPC : Conjonctivite Papillaire Induite par les Lentilles de Contact.

CoF : coefficient de friction.

CRD : Centre de Recherche et de Développement du groupe Saïdal.

D : coefficient de diffusion.

EDD : Eau distillée désionisée.

ESC : espace supra choroïdien.

EGDMA : éthylène glycol di- methacrylate.

FDA: Food and Drug Administration.

IDU :5-iodo-2-désoxyuridine.

K : constante de solubilité.

LC : lentilles de contact.

LCM : lentilles de contact médicamenteuses.

PA : principe actif.

PBS : phosphate tamponné saline.

pHEMA :poly hydroxyéthyl méthacrylate.

PIO : pression intra oculaire.

PGT : triacylate de glycérol propoxylé.

R²: coefficient de régression.

SA : substance active.

SDM : les systèmes de délivrance des médicaments.

INTRODUCTION

GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

L'œil est un organe complexe et élaboré, doté de diverses barrières anatomiques et physiologiques, notamment les barrières pré-cornéennes et cornéennes, les barrières conjonctivales, la barrière hémato-aqueuse et la barrière hémato-rétinienne. En raison de ces barrières, l'administration oculaire de médicaments au tissu cible souhaité est une tâche très difficile pour les cliniciens et les scientifiques. Il existe plusieurs voies d'administration et différentes formes galéniques pour le traitement des maladies oculaires.

Parmi les voies d'administration non invasive ; la voie topique est couramment utilisée cependant, les gouttes ophtalmiques administrées par voie topique sont rapidement évacuées dans le canal lacrymo-nasal ; en raison du renouvellement rapide du film lacrymal et sont ainsi éliminées par le flux sanguin et le flux lymphatique de la conjonctive. Ce qui contribue à une diminution de l'effet thérapeutique, voire un échec de la thérapie.

Pour surmonter cet obstacle et grâce à l'utilisation de la technologie pharmaceutique, des recherches ont été réalisées afin de mettre en place de nouvelles formes pharmaceutiques pour une administration adéquate de médicament. Dans ce contexte, les lentilles de contact sont apparues et leur utilisation comme vecteurs de médicaments ophtalmiques a été de plus en plus étudiée ces dernières années, car elles peuvent accroître la biodisponibilité de ces médicaments, ce qui entraîne une augmentation de l'efficacité et de l'observance thérapeutiques. D'où l'apparition du terme lentille de contact médicamentée.

Les lentilles de contact médicamentées sont chargées par le biais de différentes méthodes à savoir l'immersion dans des solutions médicamenteuses, l'impression moléculaire, les lentilles chargées en liposomes, celles chargées avec des particules ou incorporant des nanomicelles.

Ce travail s'inscrit donc dans cette optique, il s'agit de mettre en évidence la libération prolongée de principe actif ophtalmique, par emploi de lentilles de contact commerciales, médicamentées par immersion dans une solution de ce principe actif qui est l'acide fusidique, en utilisant la vitamine E comme barrière de diffusion.

Ce mémoire est divisé en deux parties, une partie théorique et une partie pratique, la première partie traite dans un premier chapitre l'œil et ses pathologies avec quelques rappels sur l'anatomie et l'histologie des différentes parties du globe oculaire ainsi que le diagnostic et le

traitement de leurs affections. Le deuxième chapitre concerne les systèmes de délivrance des médicaments (SDM) oculaires en citant les SDM oculaires conventionnels ainsi que les nouveaux SDM oculaires et le troisième chapitre concerne les lentilles de contact médicamenteuses.

La deuxième partie rassemble l'ensemble des expériences réalisées ainsi qu'une discussion des principaux résultats obtenus. Enfin nous avons terminé avec une conclusion et les perspectives envisageables pour la suite de ce travail.

CHAPITRE I : ŒIL ET PATHOLOGIES

I.1 Anatomie de l'œil

Une connaissance élémentaire de l'anatomie et du fonctionnement de l'œil humain est nécessaire pour reconnaître et traiter les maladies qui peuvent amener à la cécité [01]. Son diamètre est de 23 à 25 mm, il pèse environ 8 g. Il est constitué en périphérie de trois membranes concentriques qui forment une coque et au centre par des milieux transparents [02]. (Figure1)

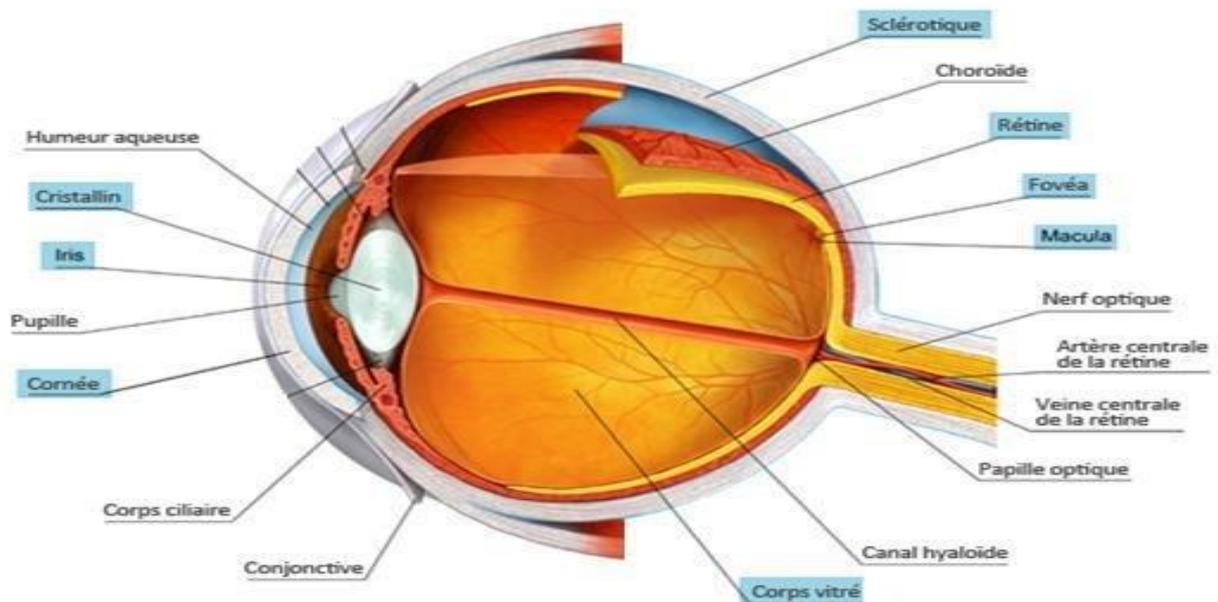


Figure I.1 : Structure de l'œil. [03]

I.1.1 Les membranes oculaires de l'œil

De la périphérie vers le centre, on distingue :

- **Une membrane externe :** fibreuse qui comprend deux parties : une membrane blanche en arrière : la sclérotique, et une portion transparente en avant : la cornée.
- **Une membrane moyenne :** musculo-vasculaire ; également appelée uvée elle est composée de trois segments :
 - ✓ La membrane choroïde en arrière.
 - ✓ Le corps ciliaire (formé par le procès ciliaire et les muscles ciliaires en avant de la choroïde qui sécrète l'humeur aqueuse).

- ✓ L'iris : c'est un diaphragme vertical et pigmenté percé d'un orifice central : la pupille. Cette dernière peut varier de volume sous l'effet des muscles lisses (une dilatation : mydriase ou un rétrécissement : myosis).
- **Une membrane interne** : nerveuse et sensorielle, appelé rétine. Elle perçoit les impressions lumineuses. Les fibres de la rétine se rejoignent pour former le nerf optique au niveau d'une zone appelée papille optique ou zone aveugle (non impressionnée par la lumière) [02].

I.1.2 Les milieux transparents du globe oculaire

Ils remplissent le globe oculaire ; On trouve d'avant en arrière :

- **L'humeur aqueuse** : liquide proche de l'eau sécrétée par le corps ciliaire. Elle remplit l'espace entre la cornée et le cristallin ; cet espace s'appelle la chambre antérieure de l'œil.
- **Le cristallin** : lentille transparente biconvexe située derrière l'iris, sa courbure peut être modifiée grâce aux ligaments et au muscles la modification de courbure permet l'accommodation C'est-à-dire ; la mise au point des objets fixés.
- **Le corps vitré** : c'est un liquide transparent ; visqueux qui remplit le globe oculaire en arrière du cristallin [02].

I.1.3 Les muscles du globe oculaire

Le globe oculaire compte le muscle releveur de la paupière ainsi que six muscles présentés dans la figure I.2.

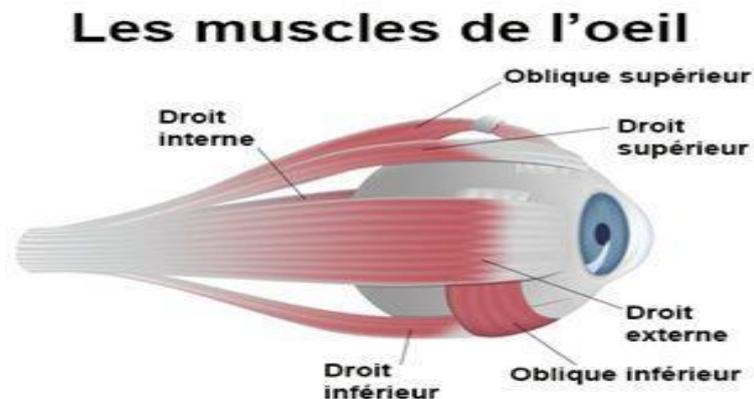


Figure I.2 : les muscles de l'œil. [04]

Ces muscles sont innervés par des nerfs moteurs et sensitifs :

- ✓ Le nerf moteur oculaire externe : sa paralysie entraîne un strabisme convergent.
- ✓ Le nerf moteur oculaire commun : sa paralysie entraîne un strabisme divergent et un ptosis (chute de la paupière supérieure).
- ✓ Le nerf ophtalmique est le nerf sensitif de l'œil [02].

I.1.4 La vascularisation de l'œil

La vascularisation de l'œil est assurée par l'artère ophtalmique qui est à l'origine de l'artère centrale de la rétine et des artères ciliaires. (Figure I.3)

L'artère centrale de la rétine chemine au centre du nerf optique et alimente les couches superficielles de la rétine, Il se divise en une branche supérieure et une branche inférieure, chacun est-divisée en une branche nasale et une branche temporale. La rétine du fait de l'intensité de son métabolisme est le tissu oculaire le plus richement vascularisé.

Les artères ciliaires vascularisent - via la choroïde - la sclère, l'uvée (iris et corps ciliaire) et la tête du nerf optique [05].

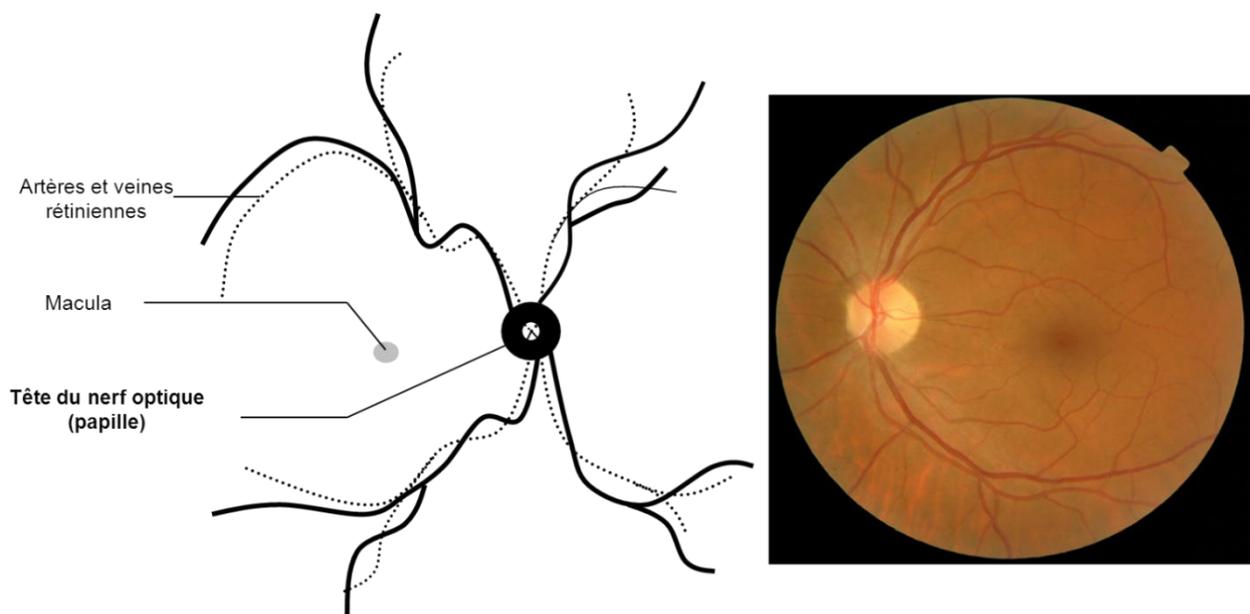


Figure I.3 : la vascularisation du globe oculaire. [05]

I.1.5 Les paupières

Le rôle des paupières est de protéger les yeux. Leur muqueuse interne s'appelle la conjonctive et son inflammation : une conjonctivite. L'espace qui se trouve entre la paupière et la cornée s'appelle le cul de sac conjonctival [02].

I.1.6 L'appareil lacrymal

Il est composé des glandes lacrymales et des voies lacrymales. La glande secrète les larmes qui sont réparties sur la cornée grâce au clignement des paupières. Les larmes s'éliminent à l'angle interne de l'œil. Elles exercent un rôle protecteur (elles humidifient la cornée prévenant son dessèchement et le risque d'ulcération). (Figure I.4)

L'appareil lacrymal s'ouvre dans les fosses nasales où le trop plein de larmes est évacué (exemple : sensation de nez bouché quand on pleure) [02].

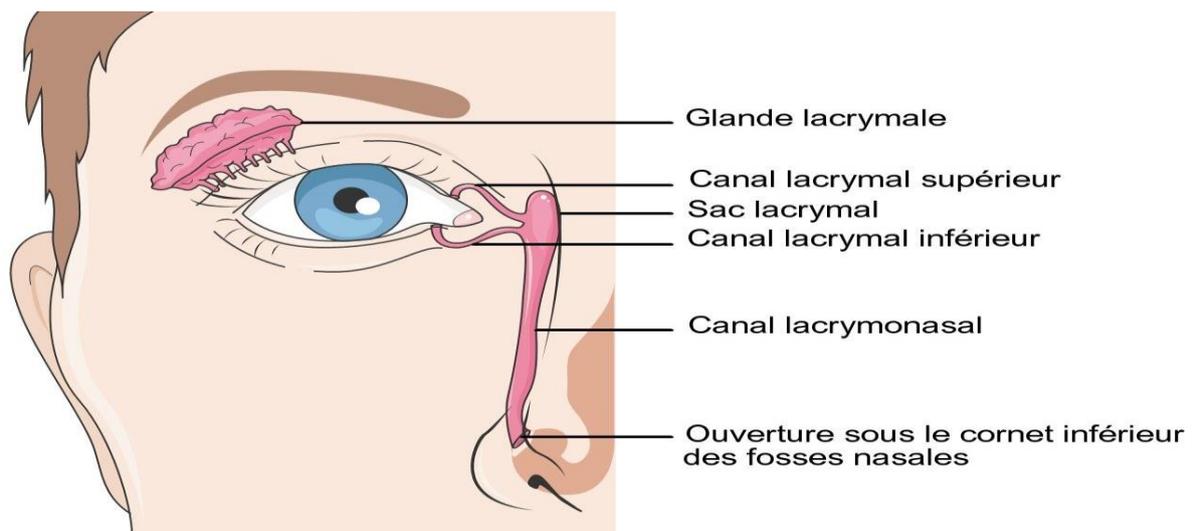


Figure I.4 : appareil lacrymal. [06]

I.1.7 La rétine

C'est une membrane photosensible constituée de cellules nerveuses. Elle contient des cellules visuelles « photoréceptrice » qui comprennent deux types cellulaires :

- **Les cellules à bâtonnets** : (environ 800) elles contiennent un pigment visuel : la rhodopsine. Elles interviennent dans les luminosités de très faible intensité : c'est la vision

crépusculaire. Elles ne permettent pas de discerner les détails. C'est une vision en noire et blanc.

- **Les cellules à cônes** : elles contiennent également des pigments visuels qui sont à l'origine de la perception des couleurs. Les cellules à cônes interviennent dans la vision discriminative ; c'est-à-dire dans la vision des détails, la vision diurne et la perception des couleurs (Figure I.5) [02].

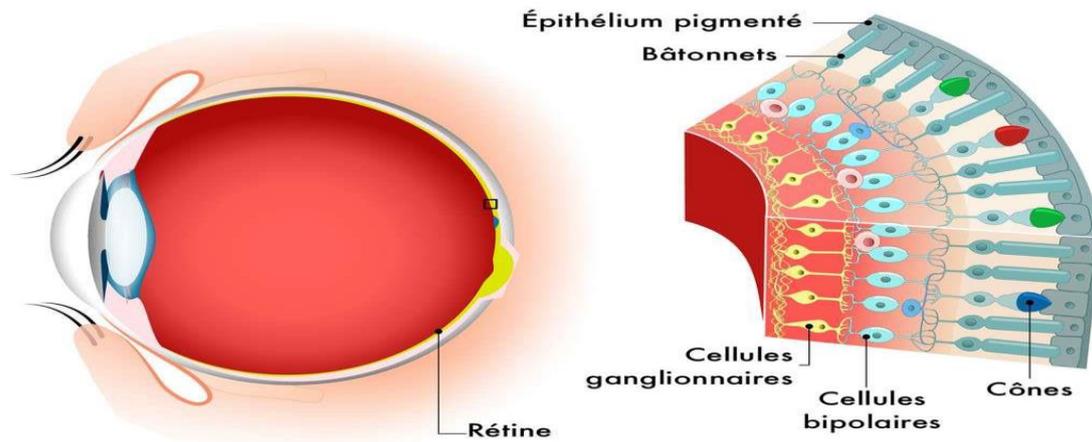


Figure I.5 : Les cellules photo réceptrices. [07]

I.1.8 Les voies optiques

Lorsque la lumière stimule les cellules photo-réceptrices, elle déclenche un influx nerveux qui va aboutir au cerveau ; on appelle les voies optiques l'ensemble des structures qu'empruntent l'influx nerveux depuis sa naissance jusqu' au cerveau (Figure 6) [02].

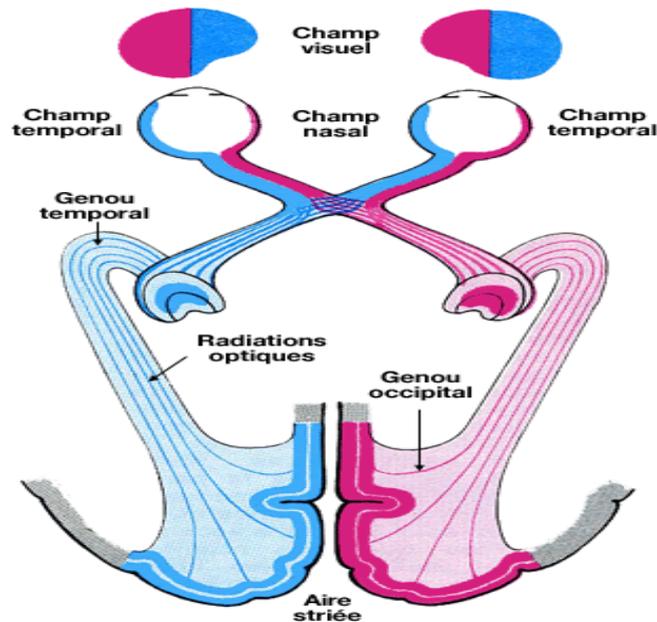


Figure I.6 : Les voies optiques. [08]

I.2 Pathologies de l'œil

I.2.1 Conjonctivite

Le terme de conjonctivite désigne une réaction inflammatoire de la muqueuse conjonctivale en réponse à une agression le plus souvent virale, bactérienne ou allergique. C'est une affection fréquente qui revêt des formes cliniques multiples et polymorphes. Son évolution est le plus souvent favorable sous traitement. Dans certains cas un diagnostic étiologique précis est nécessaire pour éviter les séquelles [09].

Sur le plan anatomique, la conjonctive tapisse la face postérieure des paupières (conjonctive palpébrale) et la face antérieure de la sclère (conjonctive bulbaire), sa fonction protectrice est fondamentale, elle est à la fois mécanique immunologique et antibactérienne (figure I.7) [09].



Figure I.7 : Conjonctivite.[10]

I.2.1.1 Les signes cliniques

Les signes fonctionnels sont des picotements, un larmoiement, une impression de « sable » dans les yeux et un prurit oculaire. Les signes cliniques comportent une atteinte souvent bilatérale; on retrouve une hypersécrétion glandulaire (yeux collés le matin) une hyperhémie conjonctivale diffuse avec parfois un œdème des paupières, des follicules (particulièrement dans les angles et les culs-de-sac), des papilles qui sont de minuscules saillies centrées par un vaisseau ; il n'y a pas de baisse de l'acuité visuelle, la cornée est claire la chambre antérieure est calme le tonus oculaire est normal ; Il n'y a pas de véritable douleur [11].

I.2.1.2 Formes étiologiques

I.2.1.2.1 Les conjonctivites bactériennes

Elles sont uni-ou bilatérales se présentent comme un syndrome de conjonctivite complet, les papules sont particulièrement visibles lorsque l'on retourne la paupière supérieure. Elles sont très sensibles aux antibiotiques locaux ; Le prélèvement conjonctival précise le germe.

La conjonctivite à Chlamydia est une conjonctivite folliculaire accompagnée d'une adénopathie prétragienne persistant et pouvant passer à la chronicité. Le traitement associe les tétracyclines par voie générale et locale. On doit également traiter les partenaires sexuels [11].

I.2.1.2.2 Les conjonctivites virales

Les arguments en faveur d'une origine virale sont :

- Le caractère bilatéral.
- La notion de contagion (collectivités).
- La présence de follicule.
- L'existence d'un œdème palpébral et conjonctival.
- L'association à une atteinte cornéenne superficielle.
- L'existence d'une adénopathie prétragienne.

Dans le cas de l'herpès, l'atteinte est unilatérale ; il existe souvent des épisodes antérieurs. On retrouve parfois des vésicules sur les paupières.

Les adénovirus sont responsables d'une atteinte bilatérale, aiguë, et l'atteinte cornéenne est de type ponctué superficiel, l'adénopathie prétragienne est retrouvée. Les entérovirus sont responsables d'une conjonctivite aiguë, bilatérale et hémorragique [11].

I.2.1.2.3 Les conjonctivites allergiques

Elles sont bilatérales avec un caractère saisonnier et surviennent sur un terrain atopique. Le prurit, le larmolement et l'œdème conjonctival sont particulièrement importants. Les nombreuses papilles sur la conjonctive bulbaire supérieure lui donnent un aspect velouté. On trouve la conjonctivite printanière qui est souvent compliquée d'une kératite ponctuelle superficielle et aussi la conjonctivite de Parinaud qui est rare elle est unilatérale [11].

I.2.1.2.4 Les conjonctivites toxiques

Elles surviennent quelques heures après le contact avec l'agent toxique ou après l'exposition à des rayons type UV. Elles sont fréquemment associées à des kératites [11].

I.2.1.3 Traitement

En l'absence de critère de gravité ou de facteur de risque. Le recours à un antibiotique (ATB) ne doit pas être systématique et doit se limiter à des lavages oculaires au sérum physiologique accompagnés éventuellement d'un court traitement par collyre antiseptique. Le traitement ATB doit réellement être réservé aux formes graves afin de ne pas favoriser l'émergence de souches résistantes et d'épargner le potentiel thérapeutique des ATB disponibles en collyre [12].

Lorsque des facteurs de risque ou des critères de gravité sont présents, une antibiothérapie probabiliste ou guidée par une analyse microbiologique est mise en place. Chez l'enfant les streptocoques et *Haemophilus influenzae* sont les bactéries les plus fréquemment en cause. En conséquence la rifamycine active sur l'ensemble de ces bactéries est bien adaptée.

La suspicion d'une conjonctivite par une bactérie sexuellement transmissible (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*) impose un traitement spécifique avec hospitalisation et traitement ATB énergique : ceftriaxone et macrolides par voie systémique [12].

I.2.2 Atteinte cornéenne

Les affections cornéennes ont une traduction clinique importante dès lors qu'il existe une altération de l'épithélium, la douleur et la photophobie sont d'autant plus intenses que la kératite s'accompagne d'ulcérations mettant à nu les terminaisons nerveuses. On distingue deux grandes catégories de kératites : les kératites ulcéreuses ou superficielles avec perte de substance épithéliale et les kératites interstitielles intéressant le stroma cornéen. Cliniquement, l'épreuve à la fluorescéine permet de faire cette différenciation. S'il existe une perte de substance sur la cornée elle apparaît bien visible en lumière bleue après instillation d'une goutte de fluorescéine [09].

I.2.2.1 Kératite ulcéreuse

Elle est de loin la plus fréquente et s'accompagne de douleurs violentes associées à une photophobie et un larmoiement intense [09]. (Figure I.8)

I.2.2.1.1 kératites ulcéreuses microbiennes

Elles succèdent à une ulcération traumatique de la cornée : corps étranger cornéen ou palpébral, cils ectopiques, lentille de contact [09].

I.2.2.1.2 kératites ulcéreuses virales

Le plus souvent unilatérales, elles sont généralement d'évolution turpide après un début brusque. Récidivantes elles s'accompagnent d'hypoesthésie cornéenne. On retrouve dans les kératites virales : les kératites ponctuées superficielles ; herpétiques et zostériennes [09].

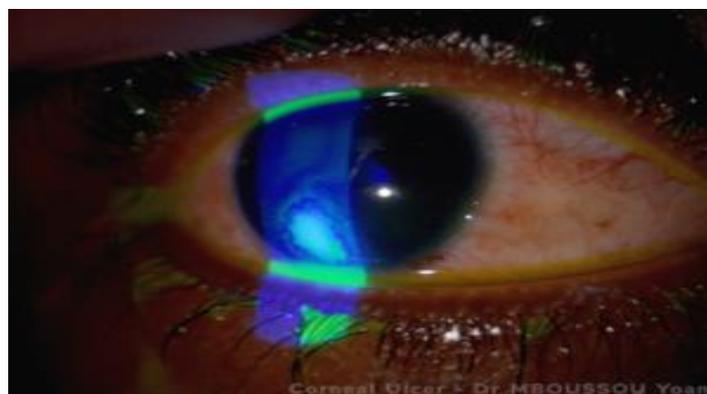


Figure I.8 : Kératite ulcéreuse. [13]

I.2.2.2 kératites interstitielles

Elles sont beaucoup plus rares que les kératites ulcérées. Elles sont localisées dans le stroma cornéen et ne prennent pas la fluorescence puisqu'il n'y a pas de perte de substance les douleurs sont moins vives la baisse de l'acuité visuelle y est plus marquée que celle des kératites ulcérées. Leur traitement repose sur l'instillation des collyres cortico ides [09].

I.2.2.3 Traitement antibiotique des kératites bactériennes

Devant une kératite bactérienne la mise en place d'une antibiothérapie topique sera systématique : elle sera probabiliste si on ne retrouve pas de facteurs de gravité et consistera en une double antibiothérapie topique (par exemple : quinolones et aminosides de durée prolongée jusqu'à guérison complète).

Si des facteurs de gravité sont présents un prélèvement devra être réalisé en urgence sans retarder la mise en route du traitement qui sera énergique au début. Il n'existe pas de consensus sur le protocole thérapeutique. Dans tous les cas les instillations d'ATB sont à heures fixes y compris la nuit pendant les 24 premières heures. Une dose de charge par instillation toutes les 5 minutes la première heure est importante afin de diminuer au maximum la charge bactérienne [14].

I.2.3 Blépharite

Les blépharites correspondent à l'inflammation du bord libre palpébral. On distingue les blépharites antérieures siégeant dans la région d'implantation des cils et les blépharites postérieures qui associent un dysfonctionnement des glandes de Meibomius à une inflammation.

Les blépharites mixtes regroupent les deux précédentes. Elles sont la cause fréquente d'irritation de sécheresse ou d'inflammation oculaire [15]. (Figure 09)

Les causes sont multiples et parfois associées : dermatose anomalies de réfraction allergies (par exemple aux cosmétiques), certaines parasitoses et l'évolution est souvent trainante et chronique [10].



Figure I.9 : Blépharite. [16]

I.2.3.1 Traitement

L'antibiothérapie systémique par les cyclines ou l'azithromycine est recommandée pour les stades modéré à sévère. Le traitement sera entrepris après un éventuel prélèvement des sécrétions pour examen : collyre antiseptique plus ou moins associé à une pommade (oxyde orange de mercure) après nettoyage des cils (en dehors du traitement d'une étiologie retrouvée) [11].

I.2.4 L'orgelet

Un orgelet est une infection bénigne qui se forme en quelques jours en bordure de la paupière. Un petit bouton rouge et douloureux apparaît à la base des cils et se remplit de pus. Un orgelet n'est pas dommageable pour l'œil et n'est pas contagieux. L'infection disparaît habituellement d'elle-même après environ une semaine [17].

Il peut être confondu avec un chalazion ; une inflammation localisée de la paupière causée par l'obstruction des glandes de Meibomius. Ces glandes sont situées à environ 0.5 cm du bord libre de la paupière donc plus profondes et fabriquent une substance huileuse entrant dans la composition des larmes. L'infection est due à une bactérie entraînant une rougeur et un gonflement à l'intérieur de la paupière. Un chalazion est généralement indolore et se développe plus lentement qu'un orgelet, Il peut durer de 4 à 8 semaines (Figure I.10) [18].



Figure I.10 : différence entre orgelet et chalazion. [19]

I.2.4.1 Causes de l'orgelet

Un orgelet se forme lorsque des bactéries (souvent de type staphylocoque doré) se logent dans la racine des cils (ou follicules). Les glandes à la base des cils ainsi obstruées gonflent et s'infectent [20].

I.2.4.2 Les symptômes de l'orgelet

- Un nodule ou un petit bouton rouge en bordure de la paupière apparaissant rapidement. Ce petit bouton était autrefois appelé « Compère Lorient ».
- Une douleur à la paupière près de la racine des cils apparaissant en 24 à 48 heures.
- Des paupières gonflées localement à l'endroit de l'orgelet.
- Un larmoiement.
- Une sensation de corps étranger dans l'œil ; du pus dans l'œil quand l'orgelet se perfore spontanément [20].

I.2.4.3 Traitements

La plupart du temps, un orgelet n'est pas dommageable pour l'œil et n'affecte pas la vision. Il se guérit de lui-même en quelques jours.

- Pour accélérer l'élimination du nodule infecté appliquer sur l'œil fermé une compresse humide et tiède avec de l'eau préalablement bouillie pendant 10 à 15 minutes 3 à 4 fois par jour.
- Lorsque c'est possible retirer le cil sur lequel est centré l'orgelet avec une pince à épiler.
- Éviter de toucher ou de gratter l'œil et ne porter ni maquillage ni verres de contact.
- Ne jamais pincer ou crever un bouton près de l'œil ; cela risquerait de répandre l'infection.

Si l'orgelet ne régresse pas après 48 heures ou si la rougeur s'étend sur les joues ou d'autres parties du visage, il est nécessaire de consulter un médecin ou un ophtalmologiste.

- **Antibiotiques** : des gouttes ophtalmiques (collyre) ou une pommade ATB peuvent être prescrits par le médecin.
- **Chirurgie** : dans les cas résistants aux antibiotiques ou enkystés, une incision sous anesthésie locale peut être pratiquée par le médecin ophtalmologiste pour drainer l'orgelet afin de soulager la pression, la douleur et accélérer la guérison [21].

CHAPITRE II :
SYSTEMES DE
DELIVRANCE DE
MEDICAMENTS
OCULAIRES

En raison de sa facilité d'administration et de son observance par le patient ; l'instillation topique est la voie non invasive d'administration de médicaments la plus utilisée pour traiter les maladies oculaires. Les formes galéniques classiques telles que les collyres représentent 90% des formulations ophtalmiques commercialisées [22.23]. Cependant, le reflux clignotant cause la perte de la majeure partie de la dose administrée par voie topique (gouttes) et seulement 20% de la dose instillée sont conservés dans la poche précornéenne [24].

Un court temps de contact du médicament avec la cornée et une faible perméabilité cornéenne causent un échec thérapeutique. Plusieurs efforts ont été faits pour surmonter ces obstacles. Aussi divers effets secondaires tels que l'irritation oculaire, la rougeur, l'inflammation, les interférences visuelles et les problèmes de stabilité sont observés [25]. Actuellement des recherches sont menées pour améliorer les performances in vivo de ces systèmes porteurs et minimiser leurs effets secondaires [26]. Parmi les voies d'administration de médicaments oculaires, on distingue celles conventionnelles et les nouveaux systèmes de délivrance.

II.1 Les systèmes de délivrance de médicaments oculaires conventionnels

II.1.1 Collyres liquides / solutions topiques

Les gouttes topiques offrent une thérapie immédiatement active conforme au patient et non invasive ; l'inconvénient majeur de cette voie d'administration est la diminution rapide de la concentration du médicament dans l'œil ; pour surmonter ce problème et prolonger le contact médicament-cornée divers additifs peuvent être ajoutés aux gouttes ophtalmiques topiques telles que des agents améliorant la viscosité des agents améliorant la perméabilité et des cyclodextrines (ceux-ci agissent comme supports pour les molécules de médicaments hydrophobes en solution aqueuse) [27].

D'autres additifs tels que des agents chélatants, des conservateurs, des agents tensioactifs et des sels biliaires ont été étudiés en tant qu'activateurs de perméabilité possibles, ce qui permet d'améliorer l'absorption cornéenne. Cependant lors de la sélection de ces différents agents il faut faire attention en raison de la sensibilité élevée des tissus oculaires. Le choix des systèmes de support inertes pour l'administration oculaire de produits thérapeutiques est primordial [28].

II.1.2 Émulsions

La formulation à base d'émulsion permet d'améliorer à la fois la solubilité et la biodisponibilité des médicaments. Deux types d'émulsions sont exploités commercialement comme véhicules pour les substances actives : les systèmes d'émulsion huile dans l'eau (H/E) et eau dans l'huile (E/H) [29]. En ophtalmologie ; on préfère l'émulsion H/E par rapport au système E/H. Les raisons incluent le fait qu'il ait une meilleure tolérance oculaire avec moins d'irritation que l'émulsion H/E.

Plusieurs études ont démontré l'applicabilité des émulsions à l'amélioration du temps de séjour pré-cornéen, à la perméabilité cornéenne du médicament, à la libération prolongée du médicament et à l'amélioration de la biodisponibilité oculaire [30].

Aussi les chercheurs ont introduit des polymères muco-adhésifs tels que le chitosane et l'éther d'hydroxy-propylméthyl cellulose pour le revêtement en émulsion. Des études ont conclu que le revêtement de surface de chitosane améliore le temps de séjour pré-cornéen du principe actif (PA) et donc la biodisponibilité oculaire [31].

II.1.3 Suspension

La suspension peut être définie comme une dispersion de PA insoluble finement divisé dans un solvant aqueux consistant en un agent de suspension et de dispersion approprié. Autrement dit le système de solvant porteur est une solution saturée de PA ; C'est un système de délivrance de médicaments topiques oculaires non invasifs qui permet d'améliorer le temps de contact du médicament avec la poche pré-cornéenne et la durée d'action par rapport à la solution médicamenteuse.

La durée d'action du médicament pour la suspension dépend de la taille des particules ; plus la particule est de petite taille plus le médicament est absorbé dans les tissus oculaires et au contraire une plus grande taille de particule aide à retenir les particules plus longtemps et à ralentir la dissolution du médicament [32]. Une taille de particule optimale devrait entraîner une activité médicamenteuse optimale. Avant chaque usage la suspension doit être agitée pour homogénéiser la dose La figureII.1 explique la différence entre une émulsion et une suspension.

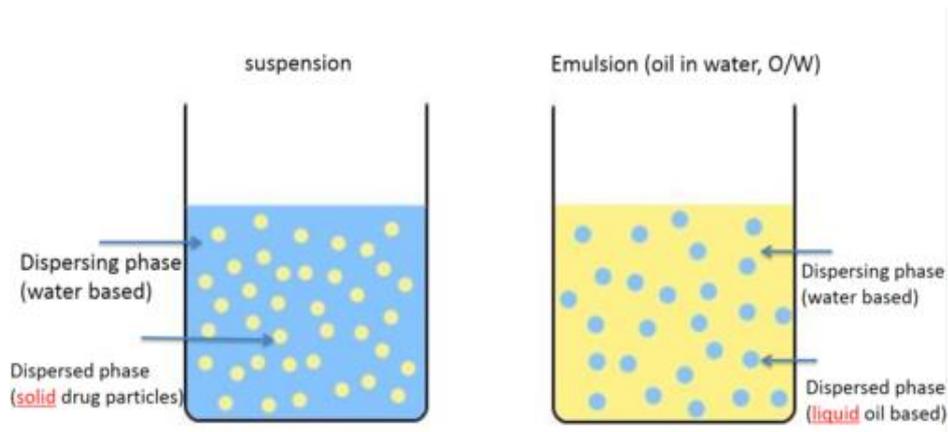


Figure II.1 : Schéma montrant la différence entre une émulsion et une suspension. [33]

II.1.4 Pommades

La pommade oculaire ou onguents est un mélange d'hydrocarbure semi-solide et solide qui a un point de fusion à la température oculaire physiologique (34 °C). Le choix de l'hydrocarbure dépend de la biocompatibilité. Les pommades aident à améliorer la biodisponibilité oculaire et à maintenir la libération du médicament [34].

II.1.5 Gels ophtalmiques

Basés sur le même principe des gouttes visqueuses et des onguents. Ce type de formulation vise à augmenter l'exposition du principe actif sur la cornée. Ces gels vont être administrés sous forme de liquide à très haute viscosité entre la paupière et l'œil ; et grâce aux mouvements oculaires ils vont recouvrir entièrement la surface de l'œil.

Contrairement aux suspensions, il n'y a pas besoin d'agiter la préparation pour homogénéiser la dose, ceci en raison de leur haute viscosité. La commercialisation des gels ophtalmiques est restreinte ce qui n'a pas permis d'évaluer et de prouver leur efficacité clinique [35].

II.2 Nouveaux systèmes de délivrance oculaire de médicaments

II.2.1 Administration de médicaments oculaires basée sur la nanotechnologie

Les formulations ophtalmiques basées sur la nanotechnologie sont l'une des approches actuellement poursuivies pour l'administration de médicaments sur le segment antérieur et

postérieur. Il s'agit de nanomicelles, nanoparticules, les nanosuspensions, les liposomes et les dendrimères. (Figure II.2)

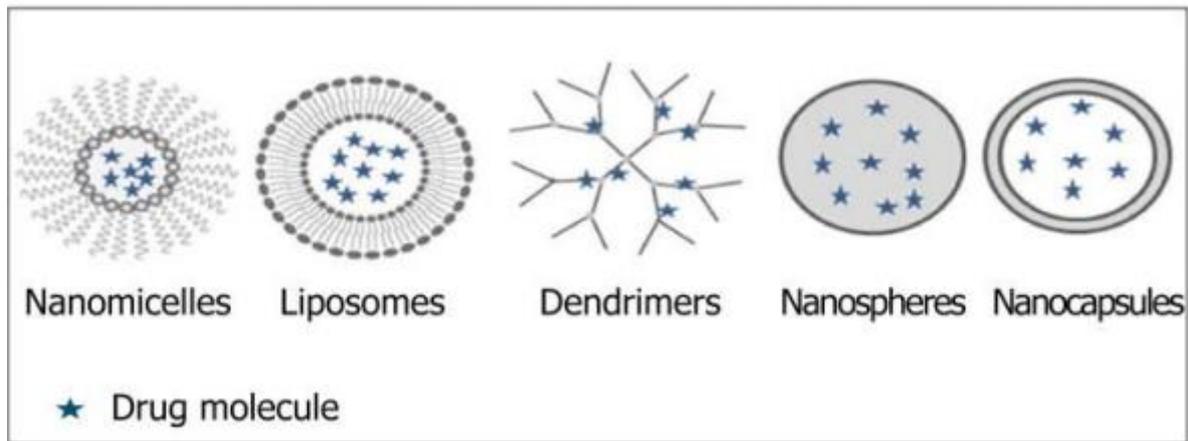


Figure II.2 : Nano vecteurs pour l'administration oculaire des médicaments. [36]

II.2.1.1 Nanomicelles

Les nanomicelles en général sont constituées de molécules amphiphiles. Ces molécules peuvent être de nature tensioactive ou polymérique. Ce sont les systèmes de support les plus couramment utilisés pour formuler des agents thérapeutiques dans des solutions aqueuses claires. Les raisons peuvent être attribuées à leur capacité élevée d'encapsulation de médicaments de leur facilité de préparation et de leur petite taille. De plus la formulation micellaire peut améliorer la biodisponibilité des médicaments thérapeutiques dans les tissus oculaires suggérant de meilleurs résultats thérapeutiques [37].

II.2.1.2 Nanoparticules

Les nanoparticules ont un diamètre inférieur à 1 μm , en général de 10 à 500 nm. Elles sont constituées de poly- ϵ -caprolactone poly cyanoacrylate d'alkyle (polycyanoacrylate d'éthyle) ou de polymères hydrophiles comme le chitosane, l'alginate de sodium ou la gélatine.

L'intérêt théorique des nanoparticules est leur capacité d'internalisation intracellulaire. Des modifications chimiques de surface permettent d'optimiser leur ciblage cellulaire et de limiter leur élimination par le système réticulo-endothélial. Les nanoparticules sont des vecteurs potentiels de fragments nucléiques et de peptides qu'ils protègent de la dégradation

enzymatique. Les nanoparticules ont essentiellement été utilisées pour augmenter la biodisponibilité de produits actifs instillés [38].

II.2.1.3 Nanosuspensions

Les nanosuspensions sont une dispersion colloïdale de particules de médicaments submicroniques stabilisées par un ou plusieurs polymères ou tensioactifs. Il est apparu comme une stratégie prometteuse pour l'administration de médicaments hydrophobes.

Pour la délivrance oculaire, il offre plusieurs avantages tels que la stérilisation, la facilité de formulation du collyre moins d'irritation l'augmentation du temps de séjour pré-cornéen et l'amélioration de la biodisponibilité oculaire des médicaments qui sont insolubles dans le liquide lacrymal. L'efficacité des nanosuspensions dans l'amélioration de la biodisponibilité oculaire des glucocorticoïdes a été démontrée dans plusieurs études de recherche [39].

II.2.1.4 Liposomes

Les liposomes permettent de diminuer la toxicité rétinienne de certaines drogues (amphotéricine B) et de favoriser la biodisponibilité de composés hydrophobes (antiviraux, antibiotiques). Ils présentent également un intérêt pour l'apport de fragments géniques protégés ainsi de l'activité intense des nucléases vitréennes [40].

Après injection ; les liposomes s'étalent sur la surface rétinienne et le principe actif diffuse sous forme libre dans les tissus oculaires. Leur élimination se ferait par voie antérieure avec une clairance d'autant plus lente que leur taille est importante [41]. Les liposomes entraînent des opacités vitréennes brillantes responsables de flou visuel et gênant l'examen du fond d'œil pendant plusieurs semaines.

II.2.1.5 Dendrimères

Les dendrimères sont caractérisés comme des systèmes polymères nanométriques hautement ramifiés en forme d'étoile. Ces systèmes polymères ramifiés sont disponibles en différents poids moléculaires avec un groupe fonctionnel terminal amine, hydroxyle ou carboxyle [42].

Les dendrimères sont utilisés comme systèmes de support dans la délivrance de principe actifs. La sélection du poids moléculaire de la taille de la charge de surface de la géométrie

moléculaire et du groupe fonctionnel est essentielle pour administrer des médicaments. La structure hautement ramifiée des dendrimères permet l'incorporation d'une large gamme de médicaments tant hydrophobes qu'hydrophiles. Dans la délivrance oculaire de médicaments peu de résultats prometteurs ont été rapportés avec ces systèmes polymères ramifiés [43.44.45].

II.2.2 Systèmes de gélification in situ

Les hydrogels in situ font référence aux solutions polymères qui subissent une transition de phase sol-gel pour former un gel viscoélastique en réponse à des stimuli environnementaux. La gélification peut être provoquée par des changements de température de pH et des ions ou peut également être induite par une irradiation UV.

Pour la délivrance oculaire les études de recherche se sont davantage concentrées sur le développement de gels thermosensibles qui répondent aux changements de température [46]. Ces polymères thermosensibles forment des agrégats micellaires dépendant de la température qui se gélifient après une nouvelle augmentation de température due à l'agrégation ou au tassement ; ce sont des polymères thermo gélifiants [46.47]. Pour l'administration de médicaments oculaires, ces polymères sont mélangés avec des médicaments à l'état de solution et une solution peut être administrée qui forme un dépôt de gel in situ à la température physiologique. Ces gels thermosensibles ont démontré des résultats prometteurs pour améliorer la biodisponibilité oculaire à la fois pour le segment antérieur et postérieur d'après Gao et al [48].

II.2.3 Systèmes polymériques de délivrance médicamenteuse : les implants

Les implants sont des dispositifs intraoculaires qui assurent l'administration de médicaments aux tissus oculaires postérieurs. Bien que l'implantation soit une procédure invasive ; son importance se résume en deux points important : ils aident à contourner les injections intraoculaires multiples [49.50] et les complications associées et permettent une libération prolongée et locale de médicaments dans les tissus oculaires malades. Au niveau thérapeutique ils contribuent à la réduction des effets secondaires [50.51].

Il existe des implants oculaires sous forme de dispositifs de libération biodégradables et d'autres non biodégradables. La libération de médicament à long terme peut être obtenue avec

les implants non biodégradables mais elle est associée à certaines lacunes. Ces dispositifs doivent être implantés chirurgicalement et retirés après l'épuisement du médicament, ce qui rend le traitement coûteux ainsi que la non-observance du patient, de plus les effets indésirables qui lui sont associés tels que l'enophtalmie, la pseudoendophtalmie et l'hémorragie. Le développement de la cataracte et le décollement de la rétine limitent leurs applications.

Les implants biodégradables et comme leurs noms l'indique ont une nature biodégradable et ne doivent pas être retirés chirurgicalement ce qui signifie un avantage distinctif par rapport aux précédents. Ces implants gagnent beaucoup d'attention en raison de leur propriété biocompatible et de leurs propriétés de libération prolongée de médicaments.

II.2.4 Micro-aiguilles

La technique basée sur les micro-aiguilles est un mode émergent et peu invasif de délivrance de médicaments aux tissus oculaires postérieurs. Cette technique peut fournir une stratégie de traitement efficace pour les maladies oculaires postérieures menaçant la vision telles que la dégénérescence maculaire liée à l'âge la rétinopathie diabétique et l'uvéite postérieure.

C'est une nouvelle stratégie d'administration qui peut réduire le risque et les complications associés aux injections intra vitréennes telles que le décollement de la rétine, l'hémorragie, la cataracte, l'enophtalmie et la pseudoendophtalmie. De plus cette stratégie peut aider à contourner la barrière hémato-rétinienne et à délivrer le médicament au niveau de la rétine / choroïde. Elles aident à déposer le médicament ou le système porteur dans la sclère ou dans l'espace étroit présent entre la sclérotique et la choroïde appelé « espace supra choroïdien » (ESC) ce qui facilite la diffusion du médicament dans les tissus oculaires plus profonds la choroïde et la rétine neurale [52]. Les micro-aiguilles sont conçues sur mesure pour ne pénétrer que des centaines de microns dans la sclère de sorte que les dommages aux tissus oculaires plus profonds peuvent être évités.

II.2.5 Lentilles de contact

L'administration des médicaments est une tâche difficile dans le domaine de la thérapeutique oculaire. En raison des contraintes physiologiques et anatomiques de l'œil, il est difficile d'obtenir la concentration thérapeutique correcte d'un médicament sur le site d'action requis.

C'est pourquoi les cliniciens recommandent des dosages fréquents ce qui a entraîné la non-observance du traitement par les patients et une diminution de la rentabilité. Pour surmonter ces obstacles les scientifiques ont exploré de nouveaux systèmes de délivrance oculaire tels que les lentilles de contact qui sont de minces disques plastiques incurvés conçus pour recouvrir la cornée et qui s'accrochent à la surface de l'œil en raison de la tension superficielle ; constituent une forme particulièrement nouvelle de ce système de diffusion.

Les lentilles de contact (LC) sont des disques en plastique minces et de forme incurvée conçues pour recouvrir la cornée [53]. Après application la LC adhère au film de larmes sur la cornée en raison de la tension superficielle.

Des lentilles de contact chargées de médicaments ont été développées pour l'administration oculaire de nombreux médicaments tels que les bêtabloquants, les antihistaminiques et les antimicrobiens. Il est stipulé qu'en présence de LC, les molécules de médicament ont un temps de séjour plus long dans le film lacrymal post-lentille ce qui a finalement conduit à un flux de médicament plus élevé à travers la cornée avec moins d'entrée de médicament dans le canal nasolacrymal [54].

En effet plus efficaces que les gouttes topiques ; ces LC imbibées souffrent d'inconvénients tel qu'une charge médicamenteuse inadéquate et d'une libération médicamenteuse à court terme. Dans le chapitre suivant nous aborderons les différents types de lentilles de contact utilisées autant que vecteur de principes actifs.

CHAPITRE III :
LENTILLES DE
CONTACT
MEDICAMENTEES

Il existe principalement trois voies d'administration de médicaments pour traiter les maladies oculaires : systémique intra oculaire et topique. La voie optimale d'administration du médicament dépend de la localisation de la maladie et des propriétés de distribution du médicament. Avant de discuter de l'utilité des lentilles de contact pour l'administration de médicaments nous allons d'abord souligner certains des avantages et des inconvénients de chaque voie d'administration.

III.1 Limites des méthodes traditionnelles d'administration des médicaments oculaires

L'administration systémique de médicaments pour le traitement oculaire au moyen de comprimés, gélules ou injections intraveineuses s'accompagne généralement d'une grande observance du patient mais donne souvent une faible biodisponibilité (1-2 %) en raison de la présence de la barrière hémato-oculaire. Par exemple, l'administration systémique d'une protéine radio marquée a montré des niveaux élevés de médicament dans le sang et le foie mais aucune trace du médicament n'a été détecté dans les tissus oculaires. Il existe également un risque élevé d'effets secondaires systémiques car l'administration fréquente de fortes doses est nécessaire pour compenser la faible biodisponibilité [55].

Les injections directes dans l'œil (par exemple directement dans l'espace sous-conjonctival péribulbaire, rétrobulbaire ou dans l'humeur vitrée) constituent une méthode efficace pour contourner plusieurs barrières anatomiques et mécanismes d'élimination du médicament et elles permettent une administration localisée de l'agent thérapeutique. Cependant en plus d'être douloureuses les injections répétitives peuvent entraîner des complications telles que l'hémorragie, la perte de sang ou la perte de cheveux. Allant jusqu'à des complications plus graves telles que l'hémorragie, le décollement de la rétine, la cataracte et l'endophtalmie [55].

L'administration par voie topique est la voie d'administration préférée. Les collyres et les pommades représentent plus de 90 % des formulations ophtalmiques sur le marché.

Cependant les médicaments topiques doivent surmonter plusieurs obstacles anatomiques et physiologiques. Une partie considérable du médicament est transportée par le liquide lacrymal dans le canal nasolacrymal ce qui entraîne une faible biodisponibilité oculaire qui est seulement de 5 % [55]. Les 95 % de la dose administrée qui ne sont pas absorbés par l'œil

atteignent la circulation systémique et augmentent le potentiel de toxicité dans d'autres organes. Cette faible biodisponibilité nécessite des doses élevées ce qui permet d'obtenir un pic de concentration au-dessus du seuil thérapeutique puis une chute rapide à des niveaux sous-optimaux [55].

Pour prolonger la durée thérapeutique des collyres les schémas thérapeutiques nécessitent souvent des dosages fréquents mais l'adhésion des patients est souvent faible ; par exemple plus de 50 % des patients qui utilisent des collyres ont des problèmes d'observance. Les lentilles de contact chargées de médicaments offrent un moyen de surmonter les lacunes des formulations traditionnelles.

III.2 Généralités sur les lentilles

III.2.1 Historique sur les lentilles de contact

Léonard de Vinci est considéré comme le précurseur des lentilles de contact. En 1508 de Vinci tente de comprendre le fonctionnement de l'œil et notamment le processus d'accommodation ; Il aborda les premières approches physiques et mathématiques dans son « Traité de l'Optique ». De Vinci propose ainsi une méthode capable de modifier le pouvoir de la cornée en la submergeant d'eau. Son travail n'avait pas pour objectif de proposer une solution pouvant corriger la vision mais plutôt de comprendre les mécanismes de l'œil.

En 1887 Louis J. Girard a développé une forme sclérale de lentilles de contact en verre soufflé puis en 1888 Adolf Gaston Eugen Fick la réalise avec succès pour la première fois ; même si elle ne pouvait être portée que quelques heures en raison de sa taille : elle était presque deux fois plus grande que les lentilles modernes et elle recouvrait pratiquement toute la partie visible de l'œil et ne laissaient pas respirer ce dernier.

En 1940 l'optométriste allemand Heinrich Wöhlk a produit les premières lentilles en plastique à partir d'expériences réalisées dans les années 1930 par un optométriste américain, le plastique utilisé dans la conception des lentilles ne permettait pas encore à l'oxygène de diffuser correctement jusqu'à la cornée en passant à travers la lentille ce qui pouvait provoquer des effets indésirables. Le développement des lentilles de contact est résumé dans le tableau III.1.

Tableau III.1 : Jalons historiques de l'invention des lentilles de contact.

Année	Perspectives historiques
16e siècle	Première LC inventée par Léonard de Vinci.
1888	Première LC moderne fabriquée par Adolf Fick.
1912	Carl Zeiss a développé une lentille cornéenne en verre.
1938	Obrig et Muller ont introduit une lentille sclérale en plastique.
1940	Première lentille cornéenne en plastique fabriquée par Heinrich Wöhlk.
1961	Premières LC souples en hydrogel par Wichterle.
1979	Lancement de la première LC rigide perméable aux gaz (RGP).
1981	Lancement des LC souples à port prolongé.
1991	Lancements de LC souples à remplacement fréquent.
1995	Lancement des LC souples jetables d'un jour.
1998	Lancement premières lentilles en silicone-hydrogel.
21 ^e siècle	Verre adapté à l'œil pour la protection de surface et la correction de l'amétropie.

III.2.2 Types de lentilles

On peut classer les lentilles en différents types selon 2 critères :

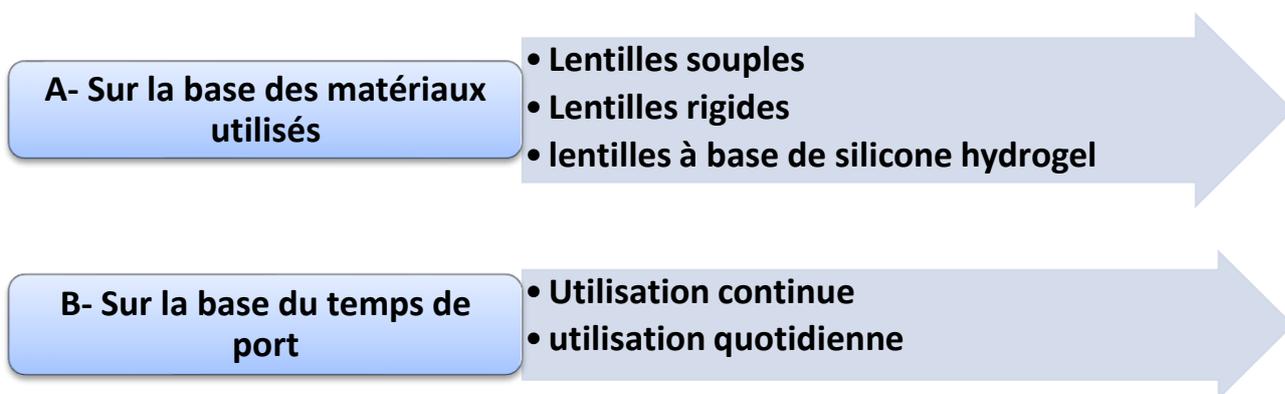


Schéma III.1 : Classification des lentilles.

III.2.3 Classification sur la base des matériaux utilisés

III.2.3.1 Lentilles souples

Apparu en 1961 ; leur développement est fulgurant depuis les années 70, les lentilles souples représentent actuellement plus de 80% du marché [56]. Le matériau de ces lentilles de contact

est souple et flexible, ces lentilles sont plus confortables. Leur perméabilité à l'oxygène dépend de leur contenu en eau qui peut s'étendre de 36 à 85%. Plus la lentille contient d'eau plus sa perméabilité à l'oxygène est bonne. Mais elle sera toujours inférieure à celle obtenue avec les lentilles rigides perméable à l'oxygène. Leur diamètre est de 12.5 à 16mm ; il est plus grand que celui des lentilles rigides et ne permet pas de va et vient de la lentille lors du clignement des paupières. Les larmes ont donc plus de mal à circuler sous la lentille ce qui expose la cornée au risque d'hypoxie [57].

Il existe plusieurs modes de port pour les lentilles souples : les trimestrielles changées (tous les 3 mois) ; les jetables mensuelles changées chaque mois, Les bi mensuels changées tous les 15 jours, les hebdomadaires changées toutes les semaines et les quotidiennes changées tous les jours. Les lentilles souples peuvent être contre indiquées pour : les maladies auto-immunes et le diabète car ces pathologies présentent un terrain fragile et plus propice aux infections [58].

III.2.3.2 Lentilles rigides perméables à l'oxygène

Elles représentent 7% du marché des lentilles, leur diamètre est plus petit que celui des lentilles souples : 9.5 à 10mm. La lentille rigide ne recouvre que les 2/3 de la cornée ce qui favorise le passage des larmes [59]. L'utilisation de ces lentilles rigides sont indiquées dans le cas d'une intolérance aux produits d'entretien (irritation ; allergie) ou lorsqu'on craint un manque d'hygiène ou bien on est face à une insuffisance lacrymale ou lors d'un traitement à l'isotrétinoïne [60].

Ces lentilles ne doivent pas être portées de façon occasionnelle et elles représentent une meilleure tolérance oculaire que les lentilles souples. Actuellement les lentilles rigides corrigent les myopies, les hypermétropies, les astigmatismes et les kératocônes. Certaines sont à visées thérapeutique. Cependant les lentilles rigides sont souvent contre indiqués pour : les infections palpébrales conjonctivales et cutanées [61].

III.2.3.3 Lentilles de contact en silicone hydrogel

Les lentilles de contact en silicone hydrogel représentent l'avancée la plus importante dans l'industrie des lentilles de contact depuis le développement des premières lentilles souples en hydrogel au début des années 1960. La perméabilité élevée à l'oxygène de cette nouvelle

classe de matériaux à lentilles souples à base de silicium a fourni une plateforme distinctive sur laquelle de nouveaux développements et conceptions sont conçus. Jusqu'à ce que les lentilles en silicone hydrogel deviennent disponibles, les porteurs de lentilles souples en particulier ceux qui portaient des lentilles pendant la nuit étaient sujets aux effets de l'hypoxie induite par les lentilles de contact sur la physiologie cornéenne et aux conséquences potentielles d'une intégrité et d'une fonction cornéenne compromise [62].

III.2.4 Classification sur la base du temps de port

Toutes les lentilles de contact ont une durée de vie limitée. Cette durée de vie permet d'assurer la sécurité des yeux en prévenant de tout risque infectieux et d'usure. Les lentilles de contact ne sont pas anodines, il s'agit d'un « corps étranger » que l'on place directement sur les yeux. Il est impératif de respecter toutes les instructions pour un port en toute sécurité sur une longue durée.

III.2.4.1 Lentilles à utilisation continue

Certaines lentilles ont été conçues pour pouvoir être portées en continu de jour comme de nuit, elles ne nécessitent pas d'entretien mais doivent être changées régulièrement et respecter une nuit de repos lors du changement de lentilles. Ce type d'utilisation doit impérativement être accompagné d'un suivi médical régulier [63].

Le port nocturne des lentilles s'est développé plus récemment grâce aux nouveaux matériaux avec l'apparition en particulier des lentilles en silicones hydrogel qui ont une perméabilité plus grande à l'oxygène que les lentilles souples standards [64]. Ce type de port est réservé à quelques cas particuliers car le risque infectieux est nettement plus important.

III.2.4.2 Lentilles à utilisation quotidienne

Une lentille à porter quotidiennement (journalière) est une lentille qui doit être retirée avant de dormir car elle n'est pas approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) pour une utilisation prolongée (pendant la nuit). Une telle lentille peut être remplacée quotidiennement, hebdomadairement, mensuellement ou trimestriellement selon la marque [65].

III.2.5 Propriétés des lentilles de contact

Les lentilles de contact doivent répondre à une gamme de propriétés physiques afin d'assurer l'acceptabilité du porteur et de l'œil à une haute perméabilité à l'oxygène pour transmettre de l'oxygène sur la cornée et enfin elles doivent satisfaire à des propriétés mécaniques afin de résister à la pression engendrée par le mouvement des paupières.

III.2.5.1 La perméabilité à l'oxygène

L'œil est un organe qui assure son oxygénation directement de l'air. Pour cela la lentille doit être perméable à l'oxygène pour éviter l'hypoxie cornéenne. Selon le professeur Irving Fatt cette propriété prend en compte le coefficient de diffusion (D) et la constante de solubilité (k) de l'oxygène dans le matériau [66].

Pour mieux quantifier le pourcentage d'oxygène reçu par la cornée après passage dans la lentille ce paramètre est rapporté à l'épaisseur au centre de la lentille (e) ; on parle donc de transmissibilité (Dk/e). Les normes sont comprises entre 50 et 99 Dk/t ; les lentilles dont la perméabilité à l'oxygène est supérieure à 100 Dk/t sont destinées au port continu [67].

III.2.5.2 Coefficient de friction

La lubrification de surface de la lentille de contact est quantifiée par le coefficient de friction (CoF) ; plus le CoF est faible plus la lentille est soyeuse et douce [68].

III.2.5.3 Le module d'élasticité

Le module d'élasticité (ou module de Young) mesure la capacité du matériau à s'adapter à la surface oculaire et sa déformation sous une certaine pression ou tension. Le module d'élasticité E égale au rapport tension/élongation. Si le module d'élasticité E d'une lentille est trop faible ; elle sera difficile à manipuler par le porteur et ne sera pas assez mobile durant le clignement perturbant ainsi les échanges lacrymaux. Si au contraire il est trop élevé ; il pourra conduire à une irritation mécanique comme la CLIPC (Conjonctivite Papillaire Induite par les Lentilles de Contact). Pour des lentilles de contact souples, les valeurs du module d'élasticité varient entre 0,4 et 1,4 MPa [68].

III.2.5.4 Mouillabilité

La mouillabilité est une propriété de surface qui définit l'adhésion d'un liquide (film lacrymal) à un solide (lentille de contact) [69]. Une parfaite mouillabilité permet d'obtenir un film de larmes couvrant ce qui veut dire un recouvrement lacrymal complet à chaque clignement de paupières et une bonne acuité visuelle [68]. La mouillabilité est déterminée en mesurant l'angle de contact. Plus l'angle de contact est faible ; meilleure est la mouillabilité [70].

III.3 Lentilles de contact médicamentees

À la base les lentilles cornéennes ont été utilisées pour corriger les défauts de la vue tels : la myopie, L'astigmatisme et l'hypermétropie pour en nommer quelques-uns. Elles étaient donc une alternative au port de lunettes correctrices. L'idée d'utiliser des lentilles de contact pour administrer des médicaments à l'œil remonte au moins à 1960 [71] et le développement des premières lentilles de contact souples à base de poly hydroxyéthyl méthacrylate (pHEMA) et d'éthylène glycol di-méthacrylate (EGDMA) -qui sont à la base des lentilles cornéennes souples aujourd'hui par Wichterle en 1961 a été décrit dans son premier brevet sur une lentille de contact souple [72]. Ces lentilles sont plus perméables à l'oxygène ; C'est-à-dire qu'elles laissent davantage passer l'oxygène à travers la lentille jusqu'à l'œil ceci représente la première application clinique réussie des polymères d'hydrogel et reste l'une des utilisations les plus importantes des hydrogels aujourd'hui.

Dans les premières études des années 1960 [73] ; les chercheurs ont utilisé des lentilles de contact commerciales trempées dans du médicament ou des solutions de traceur pendant de longues durées pour atteindre l'équilibre Puis insérées dans les yeux des animaux ou des humains. De nombreuses études ont prouvé que les LC peuvent offrir des quantités de leur charge utile dans la cornée et l'humeur aqueuse comparées aux instillations fréquentes de collyre. Plus précisément, il a été démontré qu'une lentille hydrophile en biotite imbibée d'une solution de fluorescéine à 0.01% pourrait atteindre des concentrations environ 6 à 10 fois plus élevées dans la cornée comparée aux instillations de collyre en solution à 0.01% administrées toutes les 30 minutes [74]. Des conclusions similaires pourraient être tirées des études humaines de Hillman en se concentrant sur la thérapie du glaucome par des lentilles à élution de pilocarpine [75].

50 ans plus tard, l'administration de médicaments par LC continue d'intéresser les cliniciens et les scientifiques 93% des professionnels de la vue déclarent qu'ils utiliseraient une lentille de contact libérant un médicament si elle était ajoutée à leurs options de traitement.

Actuellement, il est surprenant qu'en dépit de l'efficacité prouvée des lentilles de contact médicamenteuses (LCM) basée sur les avantages significatifs par rapport aux gouttes, il n'y a pas eu de produit commercial ; bien qu'il y ait plusieurs raisons à cela notamment le coût et la réglementation. Le tableau III.2 résume quelques travaux portant sur la réalisation de LCM.

Tableau III.2 : Quelques travaux visant la réalisation de LCM.

Chercheurs/ Année	Travaux
Wichterle en 1961	L'idée d'utiliser les LC pour l'administration des médicaments.
Pr Chauhan de l'université de Floride	Premières lentilles de contact à base de timolol et de vitamine E comme barrière de diffusion.
DeryaGulsen. Chi-Chung Li. and AnujChauhan /USA 2005	Essais d'incorporation de la Lidocaine dans une LC
Anne Danion. Isabelle Arsenault. Patrick Vermette / Canada 2006	Imprégnée de LC par un ATB : la Levofloxacin.
Jinah Kim. Anthony Conway.AnujChauhan/USA 2008	Le travail a visé l'imprégnation de 2 LC.une par le timolol et l'autre la dexaméthasone
Jinah Kim. Cheng-Chun Peng.AnujChauhan/ USA 2010	5 LC étaient chargées de dexaméthasone + vitamine E avec différentes concentrations.
Cheng-Chun Peng.JinahKim.AnujChauhan / 2010	Expérience sur 3 LC en silicone avec 5 différentes substances actives : Dexaméthasone ; Timolol ; fluconazole. Avec et sans vitamine E.
Cheng-Chun Peng.AnujChauhan /USA 2011	Le travail est réalisé sur 3 LC en utilisant la ciclosporine + vitamine E
Anthony Soluri. Alex Hui et Lyndon Jones /2012 Canada	Des expériences sur les LC chargées par un Antihistaminique : Kétotifène
Cheng-Chun Peng. Michael T. Burke. and AnujChauhan /USA 2012	Imprégnation de différentes LC par 3 SA :Lidocaine,bupivacaine.tetracaine.
Cheng-Chun Peng ; Michael T. Burke ; Blanca E.Carbia ;Caryn Plummer et Anuj Chauhan/ USA 2012	Une autre réalisation de LCM par le timolol en utilisant la vitamine E
Joseph B.Ciolino. Cristina F.Stefanescu. Amy E.Ross.Borja Salvador-Culla.Priscila Cortez.Sarah L. Sprague. Daniel R.Mascoop.ShireenS.Rudina.SuniaA.. Daniel S.Kohane / USA 2013	Ce groupe de chercheurs américains a réalisé des LC chargées de Latanoprost pour le traitement du glaucome.
Kuan-Hui Hsu. Richard C.Fentzke.Anuj Chauhan/ USA 2013	Chargement de LC par la Cysteamine (traitement des dépôts cornéens de cystine) + vitamine E
PatriziaParadiso. Ana Paula Serro.BenildeSaramagoRogerioColaço.AnujChauhan /2016	Chargement de LC en hydrogel silicone par la levofloxacin et en utilisant la vitamine E comme barrière de diffusion
Ryan R. Horne. Kevin E. Judd. William G. Pitt / 2017	Imprégnation d'une LC avec le Latanoprost.

III.3.1 Lentilles de contact commerciales utilisées pour l'administration de médicaments

III.3.1.1 Utilisation de lentilles de contact en combinaison avec des médicaments topiques

Dans certains cas, les lentilles de contact servent de protection en association avec les gouttes oculaires topique. La lentille peut également servir de réservoir en absorbant d'abord le médicament d'une solution topique appliquée ; puis en libérant ensuite le médicament dans le film lacrymal. Le tableau suivant fournit une liste d'études qui ont évalué l'utilisation d'une lentille de contact avec une solution médicamenteuse topique ; certaines ont montré une amélioration de l'administration du médicament tandis que d'autres ont conclu que les effets peuvent ne pas être prévisibles [76,77].

Tableau III.3 : Études sur les gouttes ophtalmiques topiques administrées après la pose de lentilles de contact commerciales.

Marques de lentilles	Matériels de fabrications	Fabricant	Teneur en eau (%)	Gouttes oculaires	Résultats
Permalens	Perfilcon A	CooperVision	71	Tobramycin (13.6 mg/ml)	La concentration de médicament dans la cornée est plus élevée à tous les moments sauf pendant 1h.
Soflens	Polymacon	Bausch &Lomb	39	Solution saline hypertonique (5%)	Permettre aux patients de reprendre leurs activités normales
Soflens	Polymacon	Bausch &Lomb	39	5-iodo-2-désoxyuridine (0.1%) (IDU)	Les yeux de lapins traités avec une lentille et des gouttes d'IDU en gouttes se sont améliorés plus vite ceux traités uniquement avec des gouttes d'IDU.
Bionite	/	Griffin Laboratories	60	Pilocarpine (1%)	
Hydroflex72		Wohlk. BDR	72	Gouttes oculaires salines (5%)	L'œdème cornéen a été réduit

III.3.1.2 Imprégnation des lentilles de contact dans une solution de principe actif

L'immersion d'une lentille de contact commerciale dans une solution de médicament est la technique la plus rapide et la plus facile pour obtenir des lentilles médicamenteées. Et c'est en quantifiant la concentration restante de la solution d'immersion qu'on pourra doser la quantité

à l'intérieur de la lentille puis cette dernière est immergée dans un milieu de libération généralement constitué d'un tampon salin de phosphate (PBS) et des prélèvements sont effectués à différents temps.

La libération maximale avec ce type de chargement est entre 2 et 4 heures ; Et la quantité de la substance active maximale libérée n'est pas nécessairement la totalité du médicament car il se lie de manière permanente au composant de la lentille qui est l'hydrogel. De plus la cinétique de libération ainsi que la quantité libérée dépendent de la molécule choisie et du type d'hydrogel sur lequel il est adsorbé. Il est à noter que la quantité pouvant être chargée dans les lentilles est relativement faible en utilisant cette technique et d'autres études permettant d'améliorer ces facteurs seront nécessaires [78]. Les lentilles de contact commerciales imprégnées de médicaments ont également été évaluées lors d'essais cliniques qui ont montré qu'elles étaient bien tolérées par les patients.

Bien que la méthode de trempage soit simple et rentable ; elle présente plusieurs limites [55]. Une faible affinité du médicament pour la matrice de la lentille de contact fait que le médicament se trouve principalement dans la phase aqueuse de la lentille ; ce qui conduirait à une libération rapide du médicament et pourrait entraîner une toxicité induite par le médicament. D'autre part si l'affinité est trop élevée la cinétique de libération peut être lente et ne permet pas d'atteindre la concentration thérapeutique [55]. Une autre limite possible pour les médicaments de poids moléculaire élevé est leur pénétration limitée dans les canaux aqueux des lentilles de contact. Toutefois les lentilles de contact présenteraient plusieurs avantages notamment une meilleure observance du traitement par le patient.

III.3.1.3 Lentilles traitées à la vitamine E trempées dans une solution médicamenteuse

Il est bien connu que les lentilles de contact commerciales libèrent des médicaments pour seulement quelques heures [79] ; pour cela divers chercheurs ont proposé une nouvelle méthode pour moduler la cinétique de libération des médicaments des lentilles de contact commerciales qui consiste à ajouter des barrières supplémentaires le long du chemin de diffusion du médicament hors de la lentille.

Étant donné que la vitamine E n'a pas d'effet irritant sur l'œil et que ses bienfaits ont été démontrés dans des études antérieures sur les animaux [80] (grâce à sa forte propriété

antioxydante [81]), Chauhan et al ont suggéré de créer des barrières de diffusion en utilisant la vitamine E [82]. Aussi sa solubilité négligeable dans l'eau ou dans le phosphate tamponné saline (PBS) assure que la vitamine E n'est pas libérée par les lentilles de contact ce qui en fait un candidat viable comme barrière de diffusion [83].

Lorsqu'une lentille est trempée dans une solution de vitamine E/éthanol elle gonfle d'environ 40 % ce qui élargit les pores et facilite le piégeage des molécules de vitamine E [84]. La concentration de la solution détermine directement l'absorption de la vitamine E qui s'agrège dans la lentille lorsque l'éthanol résiduel est extrait [85,86].

Les expériences du Pr Chauhan de l'université de Floride ont montré que la cinétique et les profils de libérations des substances actives étaient différents selon la contenance de la lentille en vitamine E ; plus la quantité de vitamine E est grande plus la libération est prolongée (4 heures sans vitamine E sur 22 h avec 0.09g/g (vitamine E par lentille) et sur 84 h avec 0.23g/g.) [87].

Des études ont également affirmé que la vitamine E forme des agrégats en forme de disque ayant un rayon de 350 nm et une épaisseur de 21 nm. L'effet de la vitamine E sur le transport des médicaments à travers le cristallin dépend de l'hydrophobie de la molécule médicamenteuse [55]. Pour les médicaments hydrophiles la vitamine E agit comme une barrière de diffusion qui fait que les molécules de médicament diffusent dans un chemin tortueux autour des agrégats prolongeant ainsi la durée de libération du médicament [55]. Pour les médicaments hydrophobes en revanche le transport se fait en partie par diffusion le long des agrégats de vitamine E ce qui prolonge la durée de libération du médicament [55]. La figure suivante schématise le principe de l'utilisation de la vitamine E comme barrière de diffusion.

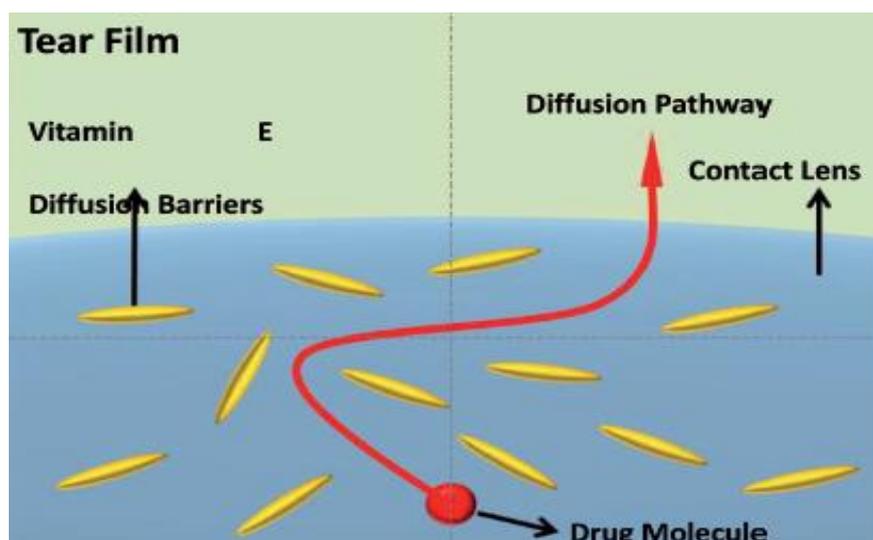


Figure III.1 : Concept d'effet de la barrière de diffusion de la vitamine E à retarder le transport des médicaments. [88]

Plusieurs études ont prouvé l'efficacité de la vitamine E comme barrière de diffusion des médicaments à partir de lentilles de contact un extrait de ces travaux est résumé dans le tableau suivant.

Tableau III.4 : travaux utilisant la vitamine E comme barrière de diffusion. [55]

Nom de la marque	Matériau	Médicament	Maladies oculaires	Résultat
PureVision	Balafilcon A	Timolol Dexamethasone Fluconazole	Glaucome Inflammation Infections fongiques	La vitamine E a augmenté la durée de libération de la SA sans affecter la transparence.
ACUVUE ADVANCE NUIT&JOUR	Galyfilcon A Lotrafilcon A Lotrafilcon B	Dexamethasone	Inflammation	La charge de 30% de vitamine E a augmenté la durée de libération de la substance active par rapport au témoin.
PureVision ACUVUE 1 DAY NUIT&JOUR O2OPTIX ACUVUE OASYS	Balafilcon A Etafilcon A Lotrafilcon A Lotrafilcon B Senofilcon A	Cyclosporine A	Sécheresse oculaire	La durée de libération de la SA a été portée à des niveaux thérapeutiques avec une charge de vitamine E.
PureVision DAY ACUVUE 1 ACUVUE 1	Balafilcon A Etafilcon A Narafilcon A	Cysteamine	Cystinose	La vitamine E a augmenté la durée de libération de la SA et sa stabilité en réduisant les taux d'oxydation.
TruEye O2OPTIX ACUVUE	Lotrafilcon B Senofilcon A Comfilcon A	Bétaméthasone	Inflammation	La vitamine E a augmenté le diamètre des lentilles et a bloqué les radiations UV ;

OASYS Biofinity				sans effet significatif sur la transmittance visible. La vitesse de libération de la SA a diminué.
Air Optix ACUVUE OASYS 1-DAY ACUVUE TruEye	Lotrafilcon B Senofilcon A Narafilcon A	Ciprofloxacine Betaméthasone Levofloxacine	Inflammation et infection Bactérienne et fongique	La vitamine E a amélioré la charge simultanée des deux. La durée de libération de la SA a été augmentée avec la vitamine E.
ACUVUE OASYS ACUVUE MOIST 1-DAY ACUVUE TruEye 1-DAY ACUVUE OASYS	Senofilcon A Etafilcon A Narafilcon A Senofilcon A	Chlorhexidine Cysteamine	Cystinose	La vitamine E n'a pas augmenté la durée de libération de ACUVUE® Moist. La durée de libération a augmenté pour ACUVUE OASYS et ACUVUE TruEye. La vitamine E a réduit les taux d'oxydation des substances actives.
NIGHT&DAY	Lotrafilcon A	Timolol maleate	Glaucome	La vitamine E n'a pas réduit la pression intra oculaire PIO chez les chiens glaucomateux
O 2 OPTIX	Lotrafilcon B	lidocaine Bupivacaine Tetracaine	Gestion de la douleur	Libération continue des anesthésiques pendant environ 1 jour due à la vitamine E
ACUVUE TruEye	Narafilcon A	Timolol maleate	Glaucome	La PIO a été réduite pendant le traitement de 4 jours avec port continu sur des chiens glaucomateux
1-DAY ACUVUE TruEye ACUVUE OASYS	Narafilcon A Senofilcon A	Betaine Dexpanthenol	Gêne oculaire et sécheresse	Une charge de 20 à 23 % de vitamine E a augmenté la durée de la libération de 10 min à 10 h
ACUVUE OASYS	Senofilcon A	Timolol maléate Dorzolamide hydrochloride Pirfenidone Bimatoprost Latanoprost	Glaucome Lésion chimique par brûlure Glaucome	La vitamine E a augmenté les durées de libération des deux SA à environ 2 jrs. Les lentilles ont montré une réduction supérieure de la PIO. avec une charge de médicament 6 fois plus faible. par rapport aux gouttes ophtalmiques. Une charge de 20 % de vitamine E a augmenté la durée de libération de la SA de 20 min à 80 min. Environ 50 % du médicament a atteint l'humeur aqueuse. contre 1.3 % pour les gouttes ophtalmiques. La vitamine E a prolongé la libération du bimatoprost et a permis de délivrer des

				doses thérapeutiques pendant > 10 jours. La vitamine E n'a pas prolongé la libération du latanoprost.
--	--	--	--	---

D'autres modifications des lentilles de contact ont été évaluées à l'échelle d'essai et offrent le potentiel d'une future commercialisation.

III.3.2 Lentilles de contact avec impression moléculaire

L'impression moléculaire est une technique récente qui permet à l'hydrogel de s'orienter spatialement de manière à créer des sites de liaisons spécifiques pour une molécule donnée, ainsi créant des domaines de fortes affinités pour cette molécule (Figure III.2).

En formant un complexe entre la molécule cible et les monomères de l'hydrogel il sera possible de créer une architecture à l'hydrogel qui lui sera favorable à la liaison de la molécule cible en agissant similairement sur un couple ligand-récepteur. Après la fabrication de la lentille la molécule sera retirée et la lentille sera lavée rigoureusement pour enlever les monomères non réagis puis elle est remise dans une solution de principe actif. En utilisant différentes concentrations de principe actif des isothermes d'adsorption de Langmuir peuvent être tracés [78].

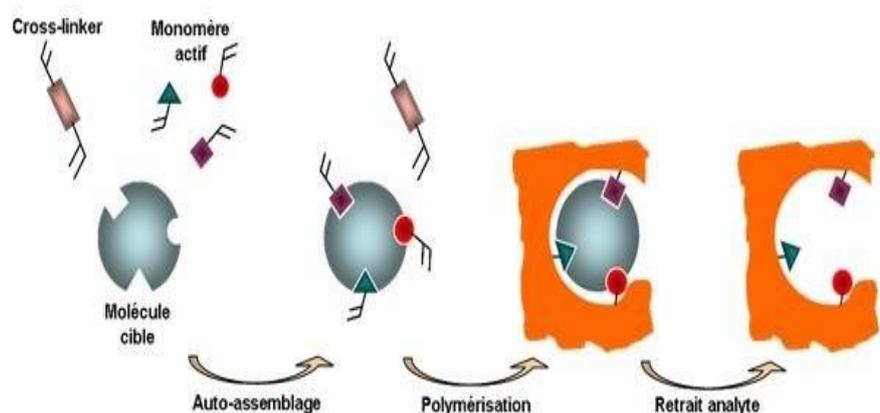


Figure III.2 : Illustration schématique de la formation de cavités à haute affinité pour l'empreinte moléculaire.[89]

III.3.3 Lentilles de contact chargées en liposomes

L'utilisation de liposomes et leur incorporation dans des lentilles n'a été étudiée que légèrement.

La libération de la SA est lente par cette technique d'imprégnation (6-7 jours) une libération rapide initiale entre 30 et 40% a été observée dans les premières heures. Cette libération rapide dans les premières heures cause une rapide diminution de la quantité totale de principe actif contenu dans la lentille et par conséquent une réduction de sa vitesse de libération ce qui pourrait mener à la libération d'une dose sous-thérapeutique et causer des échecs thérapeutiques. Une autre alternative d'utilisation de liposomes était de les enrober autour de la lentille mais peu d'études ont été faites sur le sujet [78].

III.3.4 Lentilles de contact incorporant des nanomicelles

L'incorporation de nanomicelles est une alternative proposée par le professeur Chauhan de l'université de Floride pour la fabrication des LCM. C'est une technique similaire aux liposomes ; basée sur un principe identique. Les nanomicelles ont un diamètre entre 3 et 10 nm et sont formés à base de surfactant Brij de différents poids moléculaires. Elles seront prises dans la matrice polymérique en s'organisant en agrégats de micelles contenant le principe actif. (Figure III.3)

Les études ont montré que la libération à partir de lentille de 200 μm d'épaisseur a suivi une cinétique de diffusion fickienne sur approximativement 25 jours ou plus. Le surfactant brij a montré un faible impact sur la transparence mais un impact significatif sur le contenu en eau ce qui pourrait modifier la perméabilité à l'oxygène et influencer d'autres paramètres. La possibilité du port de la lentille pour une période prolongée et chronique serait compromise [78].

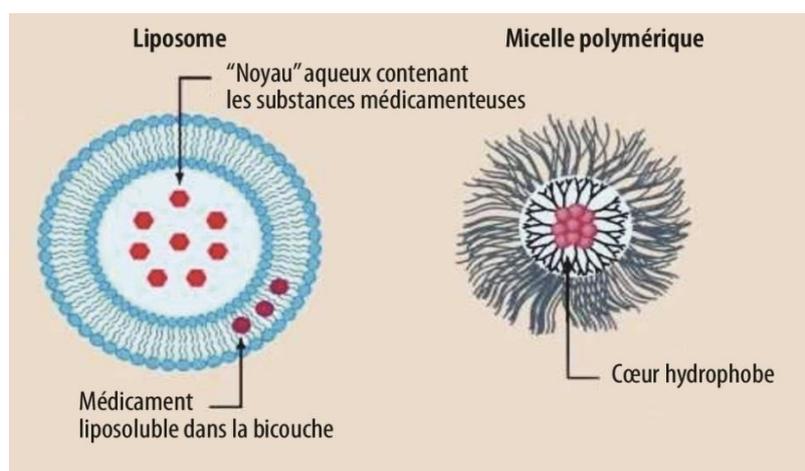


Figure III.3 : Illustration schématique des liposomes et des micelles.[90]

III.3.5 Lentilles de contact chargées avec des particules

Le système nanoparticulaire est similaire au système des nanomicelles ; d'ailleurs il était développé par le même groupe de recherche qui a travaillé sur les nanomicelles. Ce système est basé sur des lipides fortement réticulés afin de limiter au maximum la diffusion des principes actifs des lentilles et de la suspension particulaire. À base de triacylate de glycérol propoxylé (PGT), les nanoparticules font environ entre 3 et 10 nm.

Récemment de nouveaux types de nanoparticules ont été développés offrant d'autres systèmes d'administration potentielle par les lentilles cornéennes en formant des complexes avec des protéines biologiques tel que l'albumine de sérum bovin (BSA) pour former des nano agrégats qui ont démontré des profils de libérations sur un maximum de trois jours [78].

III.3.6 Lentilles cornéennes contenant des films de polymères

L'utilisation d'un film de polymère à l'intérieur de la lentille cornéenne est une récente recherche qui a pu combiner à la fois un haut taux de chargement en principe actif et une libération contrôlée.

L'administration oculaire chronique de SA avec cette technique est possible vu les impressionnantes capacités d'incorporation de principe actif dans la lentille et ses cinétiques de libération d'ordre 0. Une étude a été réalisée sur des lapins pour évaluer la tolérance des lentilles avec des films d'épaisseurs entre 20 et 45 μm . Cette étude a montré quelques cas de néo vascularisation. Cette dernière observation laisse peut-être suspecter un problème de perméabilité à l'oxygène [78].

CHAPITRE IV :
MATERIELS ET
METHODES

IV.1 Objectif du travail

L'objectif de ce travail est de mettre en évidence l'effet de la barrière de vitamine E sur le profil de libération d'un principe actif ophtalmique à partir d'une lentille de contact commerciale.

Le choix de la substance active utilisée dans notre travail nous a été imposé du fait de la non disponibilité des principes actifs à usage ophtalmique nous avons donc opté pour l'acide fusidique (AF) malgré le fait qu'il ne présente pas vraiment de problème de biodisponibilité. Il nous a été généreusement donné par le Centre de Recherche et de Développement du groupe Saïdal (CRD). Dans notre travail il nous a servi de traceur pour examiner la possibilité d'utiliser les lentilles de contact imprégnées de principes actifs avec barrière de vitamine E pour permettre une libération prolongée.

IV.2 Matériel

IV.2.1 La verrerie

- Pipette graduée de 2ml.
- Bêchers de de 20ml, 30 ml, 100ml et de 200ml.
- Tubes à essai.
- Fioles jaugées de 10 ml, 100 ml et de 250 ml.
- Eprouvette de 10 ml.

IV.2.2 Equipements

- Agitateur et plaque chauffante (2 MAG/ ROBAX).
- Balance analytique Pioneer TM (OHAUSTM).
- Spectrophotomètre UV-visible (SHIMADZU UV-1201).

IV.2.3 Description du principe actif : L'acide fusidique

IV.2.3.1 Origine et structure

Isolé en 1962 à partir de filtrats de culture de *Fusidium coccineum* (produit par fermentation de souches de divers champignons dont *Fusidium coccineum* Fuckel). L'acide fusidique est le

seul représentant de la classe des fusidaminés. C'est un antibiotique de structure stéroïdienne mais dépourvu de tout effet hormonal (la configuration stéréochimique est complètement différente).

Cet agent antibactérien de structure triterpénique tétracyclique (figure IV.1) est inscrit à la Pharmacopée Européenne monographies 01/2012. 0798 et 0848 (fusidate de sodium) [91].

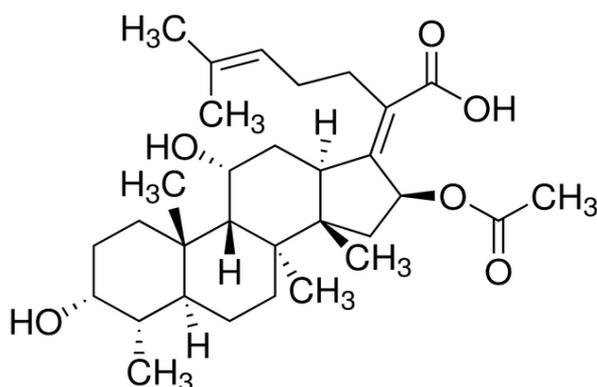


Figure IV.1 : structure de l'acide fusidique. [92]

IV.2.3.2 Mécanisme d'action

L'acide fusidique agit par inhibition de la synthèse protéique de la bactérie en bloquant le ribosome par liaison au « facteur G » responsable de la translocation de la chaîne des peptides durant la synthèse des protéines Bactériostatiques à faible concentration ayant un effet bactéricide à plus forte concentration. Son spectre d'activité est étroit limité aux bactéries à Gram positif en particulier les staphylocoques y compris des souches méti-R [93].

IV.2.3.3 Spectre d'activité

Le spectre d'activité d'acide fusidique est résumé dans le tableau suivant : [93]

Tableau IV.1 : spectre d'activité d'acide fusidique.

Espèces habituellement sensibles (gram positif)		Espèce modérément sensible	Espèces résistantes
Aérobies	Anaérobies		
Staphylococcus Aureus. Stapylococcusnon aureus.	Clostridium difficile. Clostridium perfringens.	Streptococcus sp	Acinetobactersp. Pseudomonas sp. Entérobactéries.

IV.2.3.4 Les voies d'administration oculaires de l'acide fusidique

IV.2.3.4.1 La voie topique

L'Acide fusidique est souvent utilisé en application locale sous forme de gel en raison de sa bonne pénétration dans le tissu cornéen et dans l'humeur aqueuse. Une heure après l'application en topique les concentrations cornéennes sont retrouvées à des taux thérapeutiques et au niveau de l'humeur aqueuse les taux sont satisfaisants à partir de la première heure [94].

IV.2.3.4.2 Voie sous-conjonctivale

La voie sous-conjonctivale à la dose de 100 mg est également très efficace mais peut entraîner une sévère nécrose conjonctivale et un œdème cornéen [94].

IV.2.3.5 Effets indésirables et résistances

Lors de l'administration locale de préparations ophtalmiques à base d'acide fusidique il peut y avoir un prurit ou un picotement local. La résistance à l'acide fusidique est de deux types l'un par mutation du gène fusA, qui encode pour la cible et l'autre par efflux [95].

IV.2.3.6 Propriétés de l'acide fusidique

L'acide fusidique se trouve sous forme de poudre cristalline blanche d'un poids moléculaire de 516.7 g/mol (FA anhydre). Sa Formule est : $C_{31}H_{48}O_6$. C'est un acide faible ayant un pKa de 5.35, qui est principalement ionisé dans le plasma et à pH physiologique. L'acide fusidique est presque insoluble dans l'eau et soluble dans les alcools, l'acétone le méthanol et le chloroforme [96].

En raison de sa similitude de structure avec les sels biliaires ; l'acide fusidique forme des micelles à des concentrations dans la gamme de 1.44 à 4.56 mM [96] Au-dessus de 11 mM l'acide fusidique a également une tendance à l'auto-agrégation en solution aqueuse [98].

IV.2.4 La vitamine E

La vitamine E utilisée est celle commercialisée dans le marché algérien du médicament. Ce sont des capsules de 100 mg de vitamine E pure.

IV.2.4.1 Structure Chimique

La vitamine E fait partie de la famille des tocophérols cette famille comprends 4 substances : α' -tocophérol qui est la vitamine E proprement dite le β -tocophérol, le γ -tocophérol et le δ -tocophérol. Leur formule est commune : $C_{29}H_{50}O_2$; aussi leurs structures chimiques sont similaires et représentées dans la figure suivante :

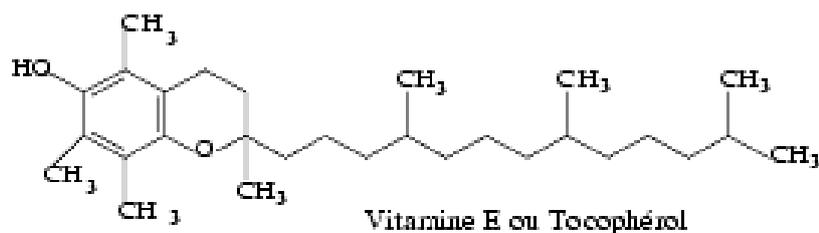


Figure IV.2 : structure chimique de la vitamine E. [99]

La vitamine E peut exister soit sous forme non estérifiée soit plus fréquent sous forme estérifiée. Ces formes estérifiées ont l'avantage d'être plus stables et moins sensibles à l'oxydation [100].

IV.2.4.2 Propriété physico-chimique

A température ambiante, les tocophérols se présentent sous la forme d'une huile visqueuse de coloration jaune pâle. Ils sont insolubles dans l'eau, très solubles dans les graisses, les huiles et les solvants organiques (éthers, acétone, chloroforme, méthanol, éthanol) [101].

IV.2.5 Les lentilles de contact

Les lentilles de contact commerciales CooperVision® ont été généreusement offertes par FODIL OPTIQUE dans des blisters stériles contenant une solution saline tamponnée. Ces lentilles sont fabriquées à partir d'un un hydrogel de silicone (comfilcon à 52 %) qui contient 48 % d'eau. Leur puissance était de -5.0 dioptries et leur diamètre était de 14.0 mm. Ces lentilles peuvent être portées 24H/24 et 7jours /7.

IV.2.6 Autres produits utilisés

L'ensemble des produits utilisés pour la réalisation de notre travail sont résumés dans le tableau suivant.

Tableau IV.2 : les produits utilisés pour l'étude.

Produits	Formule chimique	Origine	Caractéristiques
Eau distillée désionisée (EDD)	H ₂ O	SARL KASASNI F	M=18,01 g/mol
L'ion dihydrogénophosphate	H ₂ PO ₄ ⁻	Honeywell laboGermany	M=156.01g/mol
L'ion hydrogénophosphate	HPO ₄ ²⁻	VWR CHEMICALS. Belgique	M=177.99 g/mol
Éthanol	C ₂ H ₅ OH		M=46,07 g/mol
Propanol-1	C ₃ H ₈ O		M=60,09 g/mol

IV.3 Méthodes

IV.3.1 Imprégnation de la vitamine E dans la lentille

D'après les travaux de Peng et al [102] qui ont étudié l'effet de la vitamine E sur la perméabilité aux ions dans la lentille et sur sa perméabilité à l'oxygène et qui ont prouvé que pour des fractions de vitamine E supérieures à 20 % ces deux paramètres sont négativement affectés [102].

Sur la base de ces travaux deux solutions de vitamine E à 0.1g/ml et 0.2g/ml ont été préparées. L'éthanol a été utilisé comme solvant ;Ceci en mélangeant simplement la vitamine E (après l'avoir aspiré de ses capsules à l'aide d'une seringue « figure IV .3 ») avec 3 ml d'éthanol en utilisant un vortex pendant quelques secondes suivis d'une agitation magnétique modérée pendant plusieurs minutes. Puis dans chaque solution, une lentille a été trempée et laissée à température ambiante pendant 24 heures à l'abri de l'air et de la lumière afin qu'elle soit chargée de vitamine E.



Figure IV.3 : Aspiration de la vitamine E à l'aide d'une seringue.

Après ces 24h les lentilles ont été retirées du mélange vitamine E-éthanol et l'excès de la solution sur leurs surfaces a été éliminé en tamponnant avec un papier essuie-tout ; Ensuite ces lentilles ont été séchées à l'air libre et à température ambiante pendant une nuit.

IV.3.2 Imprégnation des lentilles par l'acide fusidique

Le traitement des maladies oculaires par l'acide fusidique en collyre ophtalmique nécessite l'instillation d'une goutte deux fois par jour pendant 7 jours. C'est l'équivalent de 14 gouttes pendant toute la durée du traitement. On aura donc besoin de 1.4 mg d'acide fusidique pour un traitement d'une semaine complète par la même lentille.

Trois méthodes étaient utilisées pour charger l'acide fusidique dans les lentilles.

Méthode 1 : En ajoutant directement l'AF dans la solution de vitamine E-éthanol avant de tremper la lentille pure dedans, 1.8 mg d'acide fusidique ont été directement ajoutés dans le bécher contenant 3 ml du mélange vitamine E-éthanol avec agitation mécanique. Après plusieurs minutes, le bécher a été retiré de l'agitateur. On verse le contenu dans un tube à essai en verre et on trempe la lentille pure dedans. Le tube doit être bien fermé et recouvert de papier aluminium pour protéger le contenu de la lumière. Cette procédure est faite pour deux dosages de vitamine E : 0.3 g et 0.6 g les deux dissouts dans 3 ml d'éthanol.

Méthode 2: En trempant la lentille chargée de vitamine E dans une solution AF/PBS (solution tampon phosphate à pH=7.4 simulant le milieu oculaire) [98]. Les lentilles sont d'abord imprégnées de vitamine comme expliqué précédemment puis trempées dans les solutions PBS-AF (1.8 mg d'AF dissout dans 3 ml de PBS).

Méthode 3 : En utilisant directement le propanol pour diluer l'AF et le charger dans la lentille [103]. Sans barrière de vitamine E ; il s'agit d'un chargement rapide de l'acide fusidique dans une lentille en utilisant le propanol. La procédure implique la dissolution de 1,8 mg d'AF dans 3 ml de propanol dans un bécher. Après agitation mécanique on trempe la lentille et on la laisse 4 min pour se charger. Cette étape est suivie de 3 lavages successifs de 2 secondes avec l'EDD et enfin, la lentille est laissée 15 min dans l'EDD pour se dégonfler.

IV.3.3 Suivi de la libération de l'acide fusidique à partir des lentilles

Après l'étape d'imprégnation des lentilles par l'acide fusidique. La solution de chargement est recueillie et dosée pour déterminer sa concentration initiale. Chaque lentille est mise dans un tube contenant 3 ml de PBS substituant du liquide lacrymal. Ces 3 ml doivent être recueillis le lendemain pour doser la concentration de l'acide fusidique libéré par la lentille. Les lentilles ont été rafraichies de nouveaux par 3 ml de PBS. On répète l'opération pendant 7 jours (durée de traitement recommandée) à la même heure. Le dosage de ces prélèvements a été fait à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible type SHIMADZU. UV-1201.

IV.3.3.1 Élaboration de la courbe d'étalonnage standard de l'acide fusidique dans la solution tampon phosphate (pH =7.4)

Pour estimer la concentration d'acide fusidique libérée par la lentille, on a établi une courbe d'étalonnage. La solution standard d'acide fusidique a été préparée en pesant avec précision 1.8mg d'AF et la faire dissoudre dans la solution tampon phosphate (pH 7.4) dans une fiole de 100ml. Ce qui donne une solution à 18µg/ml de concentration. Différentes aliquotes ont été prélevées de la solution standard et diluées avec la solution tampon phosphate séparément dans des fioles de 10 ml pour préparer des solutions de 6 µg/ml, 8 µg/ml, 10 µg/ml, 12 µg/ml, 14 µg/ml respectivement (figure IV.4). La courbe d'étalonnage a été tracée en portant l'absorbance en fonction des concentrations. Le coefficient de corrélation a été calculé par une analyse de régression linéaire.

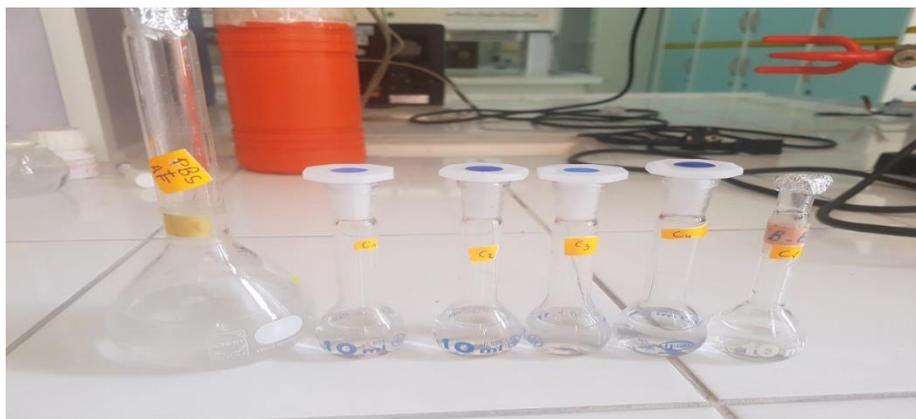


Figure IV.4 : La solution mère et les 5 solutions diluées préparé.

Pour déterminer la longueur d'onde d'absorption maximale de l'AF ainsi que son spectre d'absorption UV-visible. Un volume de 4 ml de la solution précédente a été placé dans une cuve en quartz du spectrophotomètre UV- visible type SHIMADZU. UV-1201. La mesure de son absorbance a été faite dans l'intervalle des longueurs d'onde de 200-500 nm après correction de la ligne de base par la solution tampon phosphate. A partir des données spectrales obtenues la longueur d'onde d'absorbance maximale a été déterminé est qui est de 233 nm.

IV.3.3.2 Préparation de la solution tampon phosphate (PBS)

Selon Paradiso et al [104] le pH d'une solution PBS doit être compris entre [7.2 ; 7.8]. On a pris une valeur moyenne de $\text{pH} = 7.4$ et une concentration de $C = 0.1\text{M}$; Donc pour préparer 100 ml d'une solution PBS à $\text{pH} = 7.4$ et une concentration $C = 0.1\text{ M}$; on a utilisé : 6.03 g de H_2PO_4^- et 1.09 g de HPO_4^{2-} . Les deux masses ont été pesées à l'aide d'une balance analytique Pioneer. Puis on les a mis dans une fiole jaugée de 100 ml et on a complété avec l'eau désionisée jusqu'au trait de jauge. Cette opération était suivie par une agitation magnétique modérée pendant plusieurs minutes (Figure IV.6).

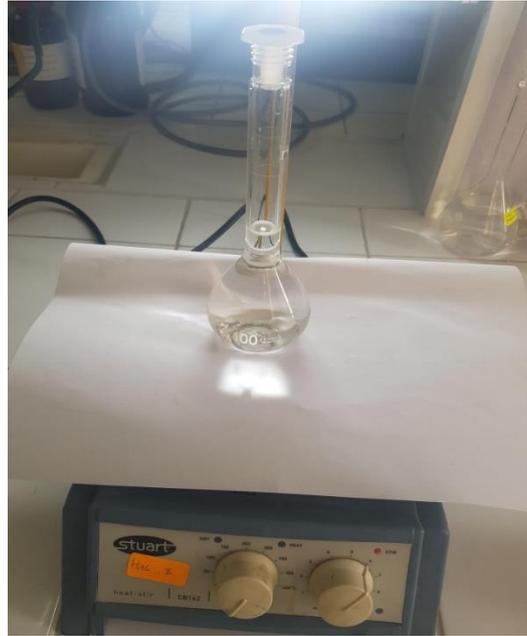


Figure IV.5 : Agitation de la solution BPS.

CHAPITRE V :
RESULTATS ET
DISCUSSION

V.1 Impact de la vitamine E sur les propriétés de la lentille

V.1.1. Impact de la vitamine E sur la transmittance de la lentille

La transmittance des lentilles de contact avec et sans vitamine E, celle imprégnée de 0.3 g de vitamine E ainsi que celle imprégnée de 0.6 g de vitamine E, a été mesurée par spectrophotométrie UV-Vis. Les lentilles ont été coupées en bandes et montées sur la surface extérieure d'une cuvette en quartz. La cuvette a été placée dans le spectrophotomètre et la transmission a été mesurée à une longueur d'onde de 233 nm. Les absorbances retrouvées étaient respectivement : 0.700 ; 0.83 et 1.32. Sachant que la transmittance et l'absorbance sont inversement proportionnels. On peut conclure que plus la quantité de vitamine E augmente plus la transparence de la lentille diminue ce qui est prévisible.

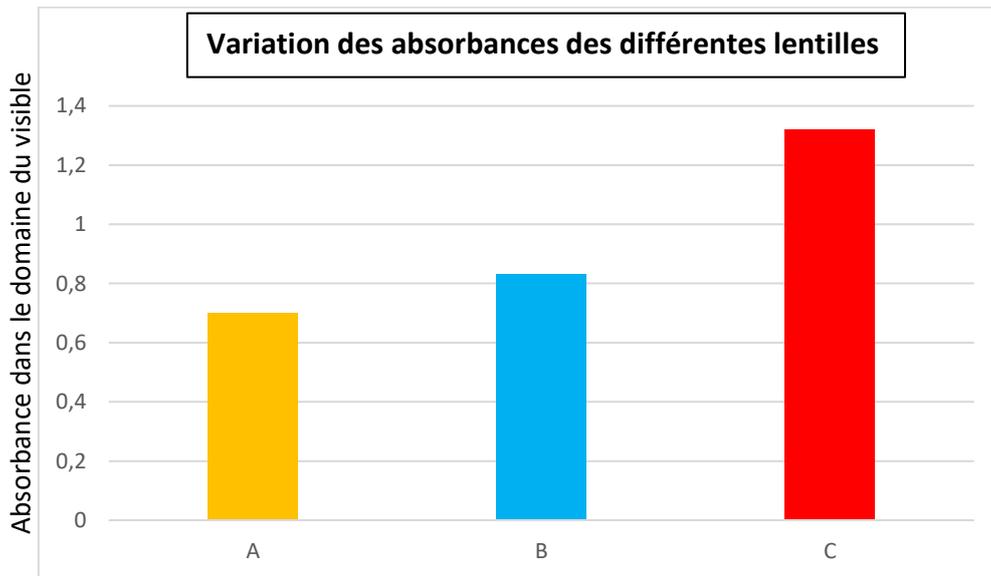


Figure V.1 : variation de l'absorbance des différentes lentilles. (A) : lentille pure. (B) : lentille avec 0.3 g de vitamine E. (C) : lentille avec 0.6 g de vitamine E.

La transparence de la lentille a été affectée à différents degrés selon la quantité de vitamine E absorbée. On a estimé ce changement en comparant la lisibilité du mot « sélectivité » sur une feuille tel que le montre les images de la figure suivante. (Figure V.2)

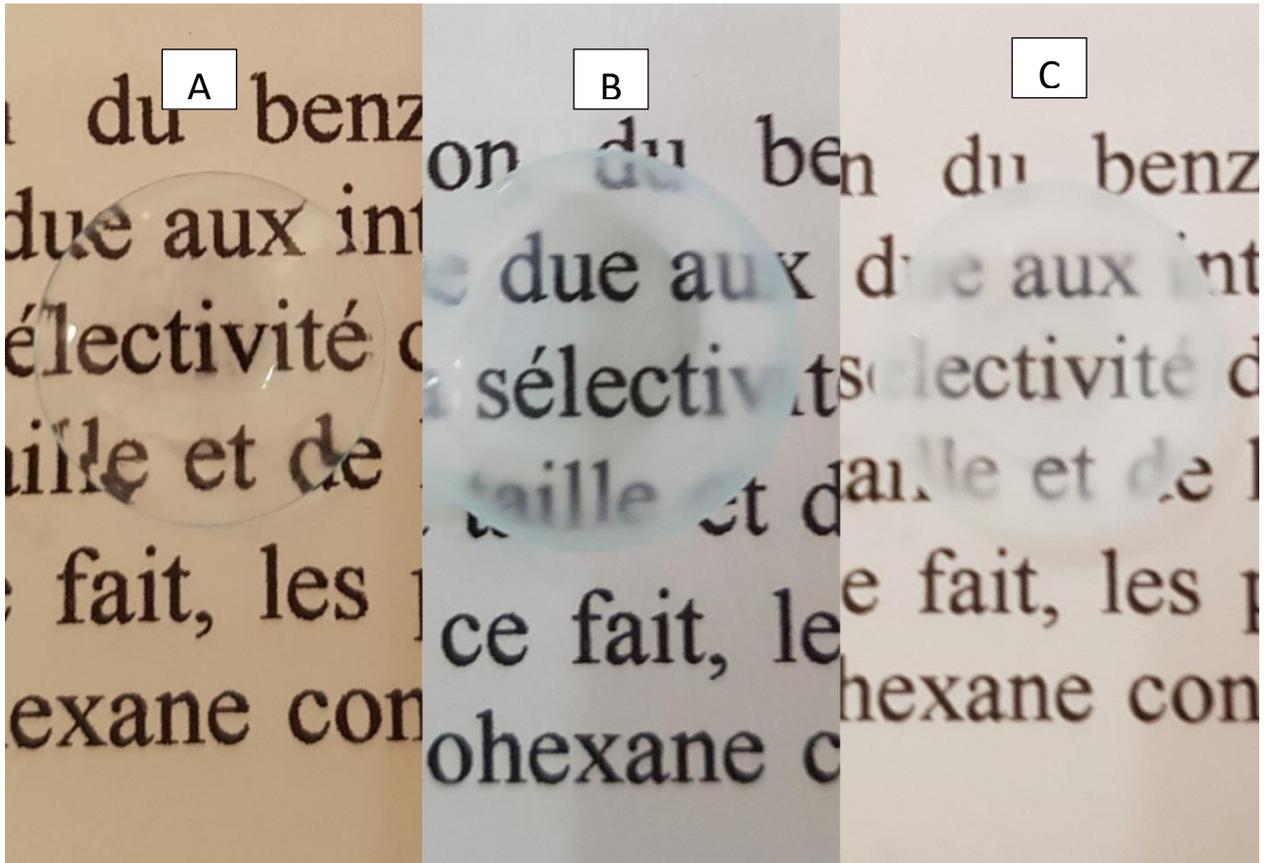


Figure V.2 : Impact de la vitamine E sur la transparence de la lentille. (A) : lentille pure. (B) : lentille avec 0.3 g de vitamine E. (C) : lentille avec 0.6 g de vitamine E.

V.1.2 Impact de la vitamine E sur le diamètre de la lentille

Les dimensions des lentilles de contact devraient augmenter en raison de l'absorption de la vitamine E. Les diamètres des lentilles, avec et sans vitamine E ont été mesurés, et les changements de taille des lentilles après chargement de la vitamine E sont montrés dans la Figure V.3. Une lentille chargée de 0,6 g de vitamine E présente une augmentation importante par rapport à celle contenant 0,3 g.

Du point de vue de l'application, les changements du diamètre humide doivent être faibles pour préserver la puissance de la lentille de contact, il peut y avoir d'autres changements de la puissance de correction en raison des changements de l'indice de réfraction dans la lentille.

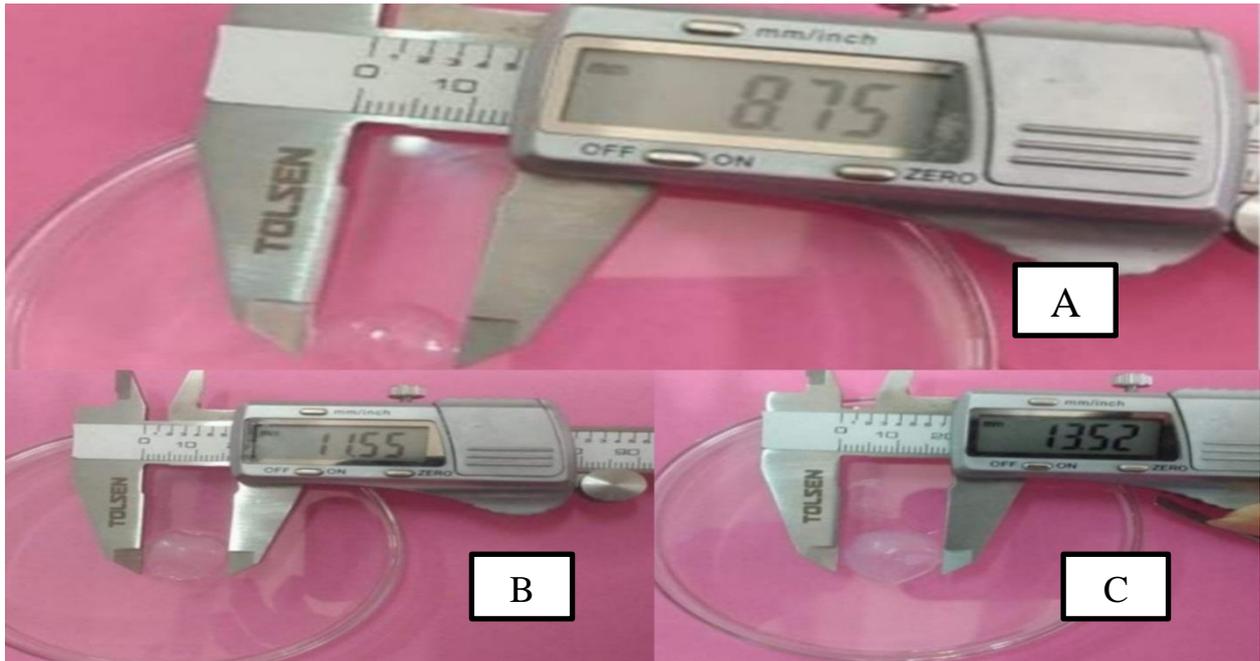


Figure V.3 : Changements de taille des lentilles après chargement de la vitamine E. (A) : lentille pure. (B) : lentille avec 0.3 g de vitamine E. (C) : lentille avec 0.6 g de vitamine E.

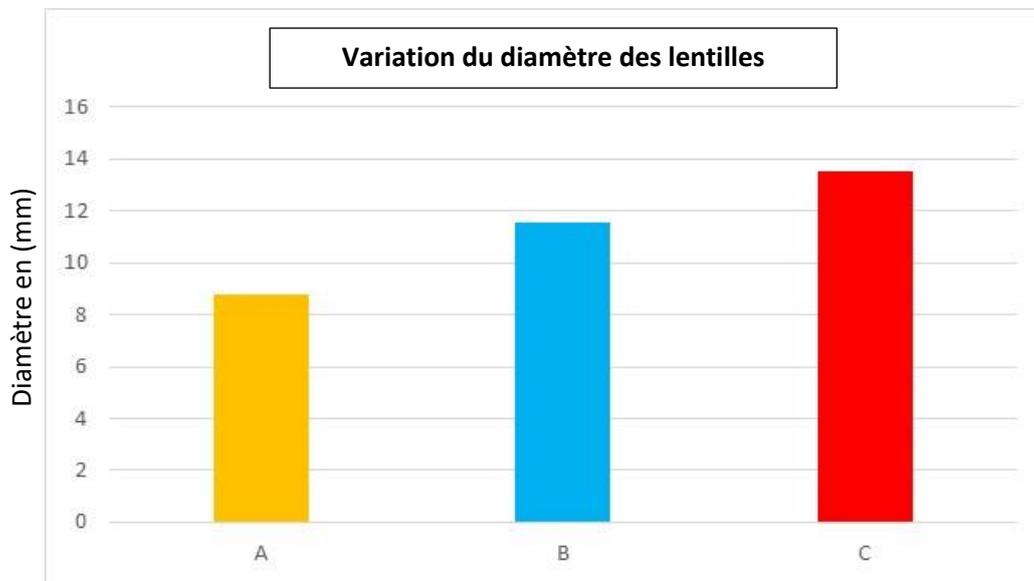


Figure V.4 : variation du diamètre des différentes lentilles. (A) : lentille pure. (B) : lentille avec 0.3 g de vitamine E. (C) : lentille avec 0.6 g de vitamine E.

V.2 Spectre UV de l'acide fusidique

La longueur d'onde d'absorbance maximale de l'acide fusidique (λ_{\max}) a été observée à 233 nm. Son spectre d'absorption UV, dans une solution tampon phosphate PBS à pH = 7,4, est illustré dans la figure V.5.

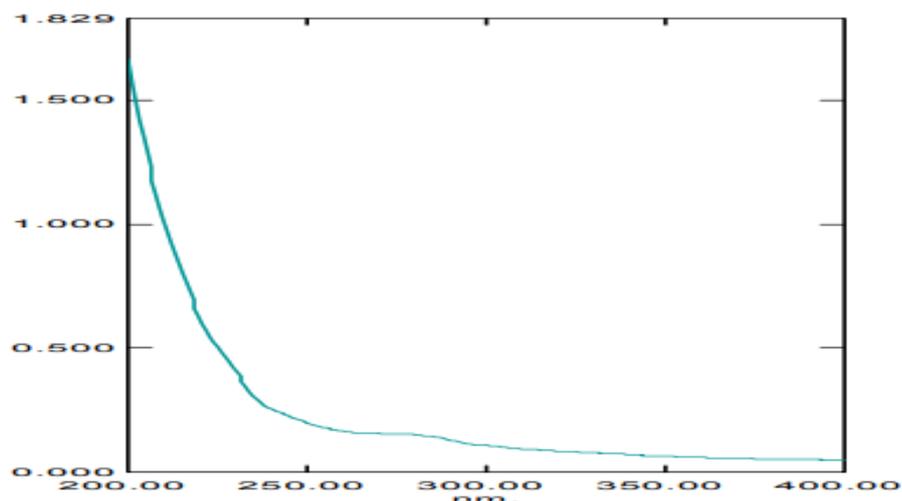


Figure V.5 : Spectre UV de l'acide fusidique.

V.3 Courbe d'étalonnage

La figure V.6 montre la courbe d'étalonnage de l'acide fusidique dissout dans une solution tampon phosphate à pH 7.4. Une équation de régression linéaire a été obtenue ($y=0.013x+0.064$) avec un coefficient de régression (R^2) de 0.95, ce qui signifie que la concentration des échantillons en PA est dépendante à 95. % de l'absorbance mesurées.

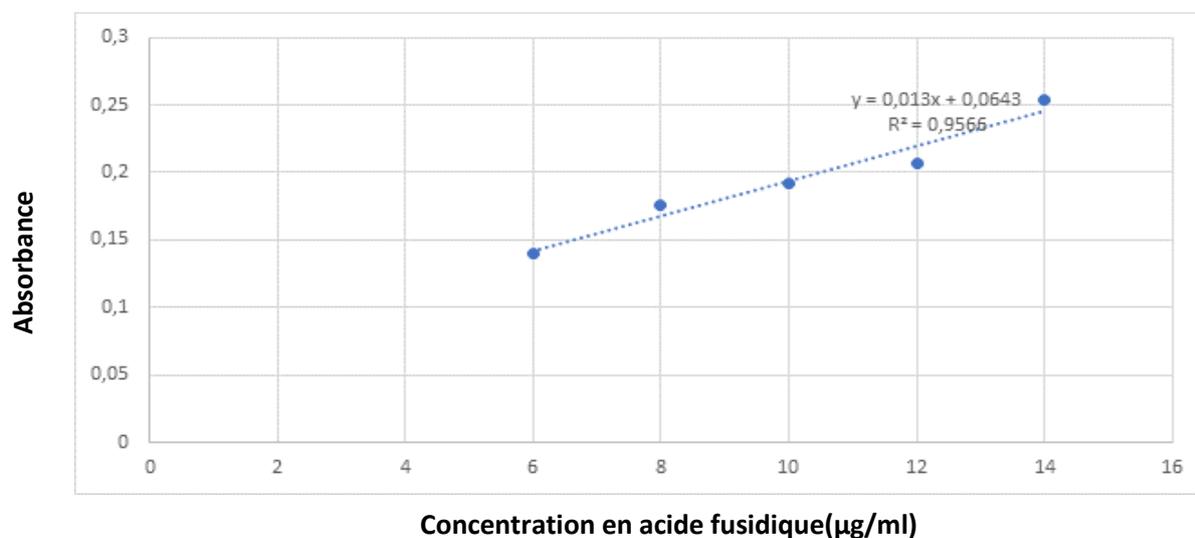


Figure V.6 : courbe d'absorption en fonction des concentrations des solutions diluées.

V.4 Discussion des profils de libération

D'après Horne 2019 [103], les principes actifs hydrophobes sont chargés en plus grande quantités par rapport au substances hydrophiles ce qui est le cas de l'acide fusidique, les lentilles imprégnées de vitamine E ont été chargées à 95 % de principe actif à partir de la solution de trempage.

Les valeurs des absorbances, mesurées par spectroscopie UV-visible, des différents prélèvements effectués pendant une semaine dans le but d'étudier les profils de libération in vitro, des différentes lentilles imprégnées par une solution à 1,8 mg d'acide fusidique dans 3 ml de PBS (pH = 7,4) et également de vitamine E sont représentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau V.1 : Valeurs des absorbances mesurées par spectroscopie UV-Visible des différents prélèvements effectués durant une semaine.

Jours	Méthode 1 avec 0,1g/ml de vit.E	Méthode 1avec 0,2 g/ml de vit.E	Méthode 2 avec 0,1g/ml de vit.E	Méthode2avec 0,2 g/ml de vit.E	Méthode 3
J0	0,582	0,519	/*	/*	/*
J1	0,396	0,366	0,756	1,265	0,283
J2	0,451	0,388	0,382	0,511	0,262
J3	0,374	0,315	0,303	0,373	0,234
J4	0,313	0,525	0,257	0,321	0,267
J5	0,263	0,229	0,189	0,362	0,254
J6	0,478	0,311	0,312	0,492	0,334
J7	0,399	0,599	0,303	0,727	0,188

*La présence de la vitamine E a probablement erroné les absorbances obtenues.

À partir des absorbances obtenues précédemment, on a pu calculer la concentration en µg /ml de l'acide fusidique libérée chaque jour par la lentille et ceci pour chaque méthode d'imprégnation. Les résultats sont résumés dans le tableau V.2.

Tableau V.2 : Concentrations d'acide fusidique libérés en $\mu\text{g/ml}$ par les lentilles durant une semaine.

Jours	Méthode 1 avec 0,1g/ml de vit.E	Méthode 1 avec 0,2 g/ml de vit.E	Méthode 2 avec 0,1g/ml de vit.E	Méthode2 avec 0,2 g/ml de vit.E	Méthode 3
J0	30,771	27,347	/	/	/
J1	20,663	19,032	40,228	67,891	14,521
J2	23,652	20,228	19,902	26,913	13,380
J3	19,467	16,260	15,608	19,431	11,858
J4	16,152	27,673	13,108	16,586	13,652
J5	13,434	11,586	9,413	18,815	12,945
J6	25,119	16,043	16,097	25,880	17,293
J7	20,826	31,695	15,608	38,652	9,358

Les courbes de concentration en fonction du temps de libération sont tracées à partir du tableau précédent.

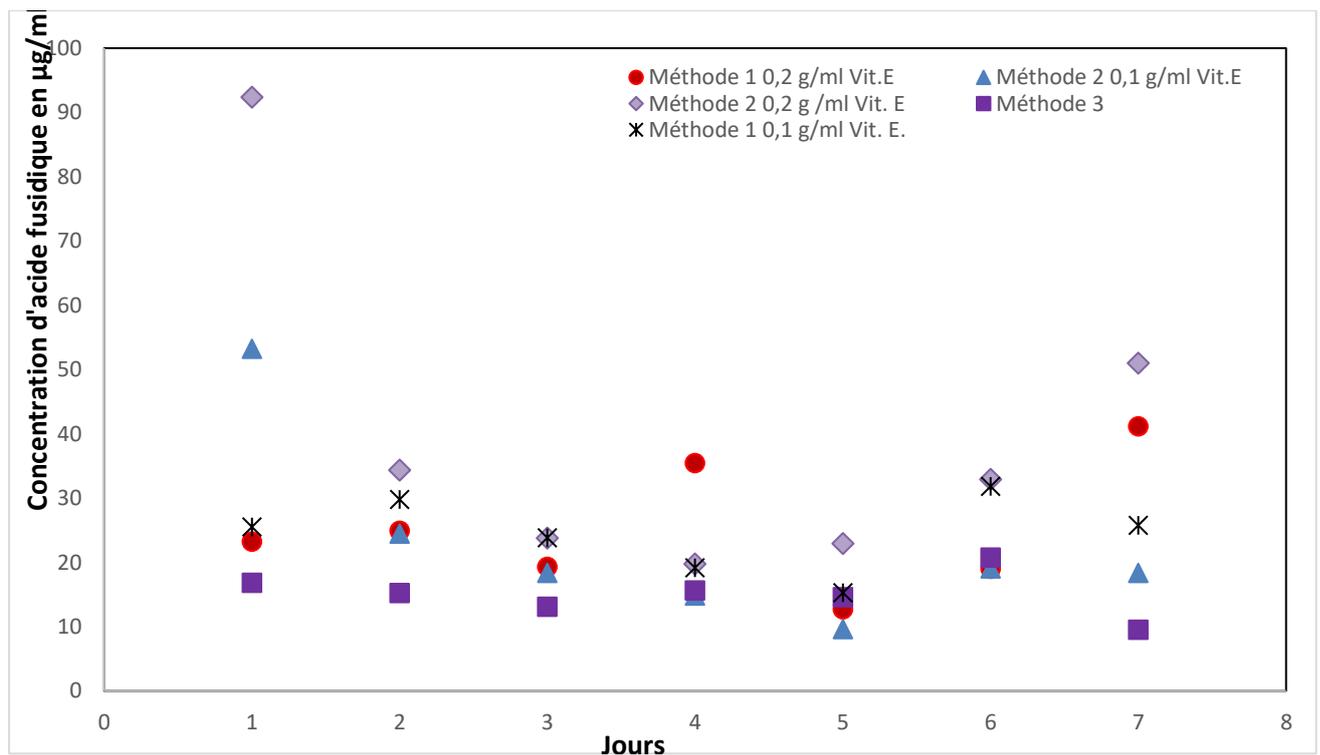


Figure V.7 : courbe de variation de la concentration de l'acide fusidique en fonction du temps à partir de lentille imprégnée selon les différentes méthodes.

La libération in vitro de l'acide fusidique par les lentilles de contact, est illustrée dans la figure V.8 qui représente les profils de libération selon les différentes méthodes d'imprégnation,

comme on peut le voir sur ces figures, la vitamine E augmente légèrement le temps de libération et augmente la quantité totale de médicament libéré. D'autres chercheurs ont également signalé l'effet de la vitamine E sur le ralentissement du taux de libération des lentilles de contact souples [105]. Les molécules d'eau diffusent, en tant que solvant, dans la matrice de la lentille et dissolvent le médicament dans l'hydrogel avant sa libération. La vitamine E, en tant que barrière hydrophobe inhibe la diffusion de l'eau dans le polymère et ralentit la cinétique de libération de l'hydrogel vers le patient.

Aucune différence n'a été observée dans le taux de libération après l'utilisation de la concentration plus élevée de vitamine E.

Les quantités d'acide fusidique totales libérées au bout de 7 jours sont représentées sur le graphe suivant. On remarque que la lentille imprégnée selon la méthode 2 avec 0,2 g/ml de vitamine E libère une plus grande quantité d'acide fusidique.

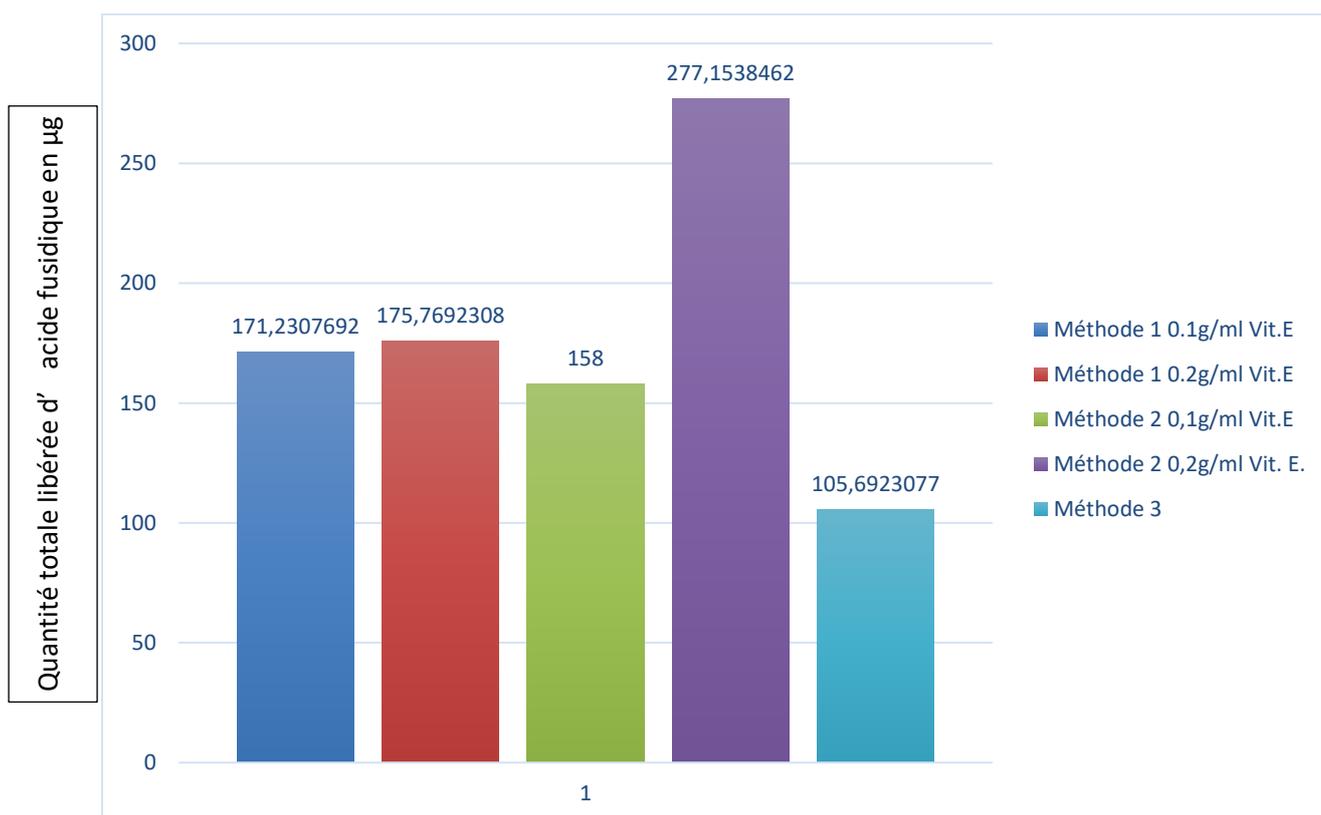


Figure V.8 : Les quantités d'acide fusidique totales libérées au bout de 7 jours par les différentes méthodes.

Conclusion

Conclusion

Les lentilles de contact thérapeutiques sont une excellente alternative pour traiter les maladies oculaires chroniques, en raison de leur capacité à libérer les médicaments pendant une période prolongée. Dans ce contexte il y a clairement eu un développement et un progrès significatif pour réaliser et commercialiser les lentilles de contact pour administrer des agents pharmaceutiques à l'œil et finalement dans la gestion des maladies oculaires.

Notre expérience a démontré que les lentilles de contact non modifiées disponibles sur le marché sont capables de libérer *in vitro* des quantités cliniquement pertinentes d'anti-infectieux « acide fusidique » en les imprégnant simplement dans une solution médicamenteuse. La cinétique de libération du médicament peut être modifiée par dépôt de barrières de diffusion telle que la vitamine E.

On a conclu aussi qu'avant le lancement des lentilles médicamenteuses les chercheurs doivent aborder d'autres problématiques tel que l'impact de la vitamine E sur certaines propriétés critiques de la lentille telles que la transparence et la transmission. Aussi la cinétique de libération d'ordre zéro (prévention de libération éclatée) doit être étudiée.

Autres questions nécessitent encore une attention particulière pour le lancement commercial d'un produit viable de lentilles de contact à élution de médicament, tel que le contrôle de la libération initiale, la stabilité, la durée de conservation et la perte de médicament pendant le traitement ou le stockage.

Notre travail nécessite un approfondissement à envisager sous forme de futures perspectives, notamment la comparaison entre différentes lentilles de contact commerciales, ou également entre des principes actifs hydrophiles et ceux hydrophobes, et bien sûr effectuer des essais *in vivo* pour consolider les résultats obtenus par des essais *in vitro*.

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie

- [01] Livre pratique de l'ophtalmologie avec des ressources limitées de Larry Schwab, édition 1 décembre 1998.
- [02] Livre ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE (Alain Ramé, Sylvie Théron), *Elsevier-masson* 6 Décembre 2006.
- [03] [researchgate.net/figure/Localisation-et-structure-de-la-retine-A-Anatomie-de-loeil-humain-B-Section-dune_fig5_281534388](https://www.researchgate.net/figure/Localisation-et-structure-de-la-retine-A-Anatomie-de-loeil-humain-B-Section-dune_fig5_281534388).
- [04] docteurcliv.com/encyclopedie/muscles-de-l-oeil.aspx.
- [05] polevision.fr/Anatomie_oeil_normal_la_vascularisation_du_globe_oculaire_ophtalmologie_Centre_Pole_Vision_Lyon.php.
- [06] microbiologiemedicale.fr/infections-oculaires-perioculaires-conjonctivite/
- [07] futura-sciences.com/sante/definitions/corps-humain-retine-4322/
- [08] vetopsy.fr/sens/vision/voie-retino-corticale-nerf-optique-tractus-optique.php.
- [09] livre ophtalmologie. Éric tuil, Catherine Ganem-Albou, édition 2001-2002.
- [10] <https://www.doctissimo.fr/sante/bien-voir/maladie-des-yeux/conjonctivite>.
- [11] livre ophtalmologie et pathologie générale de Pierre Cornillot , édition 1 décembre 1998.
- [12] Les antibiotiques dans le traitement des infections bactériennes de la surface oculaire, Les Cahiers d'Ophtalmologie 2013;n°173:3741, Antoine Heitz, Tristan Bourcier.
- [13] https://wikimedi.ca/wiki/Ulc%C3%A8re_corn%C3%A9en.
- [14] Bourcier T, Borderie V, Chaumeil C. Abcès de cornée. In: Tuil E. edit. Ophtalmologie en urgence 2e ed. Paris:Elsevier. 2009.
- [15] La sécheresse oculaire : de la clinique au traitement, Doan S,.Paris:Medcom 2009.
- [16] <https://www.pharma-gdd.com/fr/blepharite-et-hygiene-des-paupieres>.
- [17] American Academy of Family Physicians.Diseases and Conditions – Sty. Familydoctor.org. [Consulté le 10 septembre 2012].
- [18] Clinique d'ophtalmologie du CHUM. Questions et réponses. Le chalazion et l'orgelet. [Consulté le 10 septembre 2012]. www.chumtl.qc.ca.
- [19] <https://www.docteurcliv.com/maladie/orgelet.aspx>.

- [20] IntelliHealth (Ed). Diseases and Conditions - Sty.AetnaIntelihealth.[Consulté le 10 septembre 2012]. www.intelihealth.com.
- [21] HealtyCanada.com. Dites adieux aux orgelets. [Consulté le 10 septembre 2012].
- [22] BourlaisCL, Acar L, Zia H, Sado PA, Needham T, Leverage R, Ophthalmicdrug. delivery systems--recent advances. *Prog Retin Eye Res.* 1998;17:33–58. doi: 10.1016/S1350-9462(97)00002-5.
- [23] Gulsen D, Chauhan A. Ophthalmic drug delivery through contact lenses. *Invest. Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:2342–2347. doi: 10.1167/iovs.03-0959.
- [24] Schoenwald RD. Ocular drug delivery. Pharmacokinetic considerations. *ClinPharmacokinet.* 1990;18:255–269. doi: 10.2165/00003088-199018040-00001.
- [25] MannermaaE, Vellonen KS, Urtti A. Drug transport in corneal epithelium and bloodretina barrier: emerging role of transporters in ocular pharmacokinetics. *Adv Drug Deliv Rev.* 2006;58:1136–1163. doi: 10.1016/j.addr.2006.07.024.
- [26] Shen J, GanL, ZhuC, Zhang X, Dong Y, Jiang M, Zhu J, Gan Y, Novel NSAIDsophthalmic formulation: flurbiprofenaxetil emulsion with low irritancy and improved antiinflammation effect. *Int J Pharm.* 2011;412:115–122. doi: 10.1016/j.ijpharm.2011.03.041.
- [27] Vulovic N, Primorac M, Stupar M, Brown MW, Ford JL. Some studies on the preservation of indometacin suspensions intended for ophthalmic use. *Pharmazie.* 1990;45:678–679.
- [28] SacttoneMF, ChetoniP, Cerbai R, Mazzanti G, Braghiroli L. Evaluation of ocularpermeation enhancers: in vitro effects on corneal transport of four beta-blockers. and in vitro/in vivo toxic activity. *Int J Pharm.* 1996;142:103–113. doi: 10.1016/0378-5173(96)04663-7.
- [29] Vandamme TF. Microemulsions as ocular drug delivery systems: recent developments and future challenges. *Prog Retin Eye Res.* 2002;21:15–34. doi: 10.1016/S1350-9462(01)00017-9.
- [30] Liang H, Brignole-Baudouin F, Rabinovich-Guilatt L, Mao Z, Riancho L, Faure MO, Warnet JM, Lambert G, BaudouinC, Reduction of quaternary ammonium-induced ocular surface toxicity by emulsions: an in vivo study in rabbits. *Mol Vis.* 2008;14:204–216.
- [31] Yamaguchi M, Ueda K, Isowaki A, Ohtori A, Takeuchi H, Ohguro N, TojoK, Mucoadhesive properties of chitosan-coated ophthalmic lipid emulsion containing indomethacin in tear fluid. *Biol Pharm Bull.* 2009;32:1266–1271. doi: 10.1248/bpb.32.1266.
- [32] Lang J, Roehrs R, Jani R, Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 21. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. Ophthalmic preparations; p. 856.
- [33] <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00803181/document>.

- [34] Sasaki H, Yamamura K, Mukai T, Nishida K, Nakamura J, Nakashima M, Ichikawa M. Enhancement of ocular drug penetration. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 1999;16:85–146. doi: 10.1615/CritRevTherDrugCarrier-Syst.v16.i1.20.
- [35] Lyseng-Williamson KA. Loteprednol etabonate ophthalmic gel 0.5%: a review of its use in post-operative inflammation and pain following ocular surgery. *Drugs.* 2013;73:949–58.
- [36] World J Pharmacol. Author manuscript; available in PMC 2015 Jan 12. Published in final edited form as: *World J Pharmacol.* 2013; 2(2): 47–64. Published online 2013 Jun 9. doi: 10.5497/wjp.v2.i2.47
- [37] Cholkar K, Patel ,Vadlapudi DA, Mitra AK, Novel Nanomicellar Formulation Approaches for Anterior and Posterior Segment Ocular Drug Delivery. *Recent Patents on Nanomedicine.* 2012;2:82–95. doi: 10.2174/1877912311202020082.
- [38] Sakurai E, Ozeki H, Kunou N, Ogura Y, Effect of particle size of polymeric nanospheres on intravitreous kinetics. *Ophthalmic Res* 2001 ; 33 : 31-6.
- [39] Patravale VB, Date AA, Kulkarni RM, Nanosuspensions: a promising drug delivery strategy. *J Pharm Pharmacol.* 2004;56 :827–840. doi: 10.1211/0022357023691.
- [40] Bochot A, Fattal E, Boutet V, et al. Intravitreal delivery of oligonucleotides by sterically stabilized liposomes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002 ; 43 : 253-9.
- [41] Barza M, Stuart M, Szoka F, Jr. Effect of size and lipid composition on the pharmacokinetics of intravitreal liposomes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987; 28 : 893-900.
- [42] Fischer M, Vögtle F, Dendrimers: From Design to Application-A Progress Report. *Angew Chem Int Ed.* 1999;38:884–905. doi: 10.1002/(SICI)1521-3773(19990401)38:7%3C884::AID-ANIE884%3E3.0.CO;2-K/abstract.
- [43] Gaudana R, Jwala J, Boddu SH, Mitra AK, Recent perspectives in ocular drug delivery. *Pharm Res.* 2009;26:1197–1216. doi: 10.1007/s11095-008-9694-0.
- [44] Abdelkader H, Alany RG, Controlled and continuous release ocular drug delivery systems: pros and cons. *Curr Drug Deliv.* 2012;9:421–430. doi:10.2174/156720112801323125.
- [45] Spataro G, Malecaze F, Turrin CO, Soler V, Duhayon C, Elena PP, Majoral JP, Caminade AM, Designing dendrimers for ocular drug delivery. *Eur J Med Chem.* 2010;45:326–334. doi: 10.1016/j.ejmech.2009.10.017.
- [46] Rajoria G, Gupta A, In-Situ Gelling System: A Novel Approach for Ocular Drug Delivery. *AJPTR.* 2012;2:24–53. Available from: URL: <http://www.scopemed.org/?jft=42&ft=42-1348137747>.
- [47] Bonacucina G, Cespi M, Mencarelli G, Giorgioni G, Palmieri GF, Thermosensitive Self-Assembling Block Copolymers as Drug Delivery Systems. *Polymers.* 2011;3:779–811. doi: 10.3390/polym3020779.

- [48] Gao Y, Sun Y, Ren F, Gao S, PLGA-PEG-PLGA hydrogel for ocular drug delivery of dexamethasone acetate. *Drug Dev Ind Pharm.*2010; 36:1131–1138. doi: 10.3109/03639041003680826.
- [49] Bourges JL, Bloquel C, Thomas A, Froussart F, Bochot A, Azan F, Gurny R, BenEzra D, Behar-Cohen F. Intraocular implants for extended drug delivery: therapeutic applications. *Adv Drug Deliv Rev.*2006; 58:1182–1202. doi: 10.1016/j.addr.2006.07.026.
- [50] Del Amo EM, Urtti A, Current and future ophthalmic drug delivery systems. A shift to the posterior segment. *Drug Discov Today.*2008; 13:135–143. doi: 10.1016/j.drudis.2007.11.002.
- [51] Lee SS, Hughes P, Ross AD, Robinson MR. Biodegradable implants for sustained drug release in the eye. *Pharm Res.*2010; 27:2043–2053. doi: 10.1007/s11095-010-0159-x.
- [52] Donnelly RF, Raj Singh TR, Woolfson AD. Microneedle-based drug delivery systems: microfabrication. drug delivery. and safety. *Drug Deliv.*2010; 17:187–207. doi: 10.3109/10717541003667798.
- [53] Patel SR, Lin AS, Edelhauser HF, Prausnitz MR, Suprachoroidal drug delivery to the back of the eye using hollow microneedles. *Pharm Res.*2011; 28:166–176. doi: 10.1007/s11095-010-0271-y.
- [54] Gupta H, Aqil M. Contact lenses in ocular therapeutics. *Drug Discov Today.*2012; 17:522–527. doi: 10.1016/j.drudis.2012.01.014.
- [55] X. Fan, C. Torres-Luna and M. Azadi et al. / *Acta Biomaterialia* 115 (2020) 60–74
- [56] Syffoc D, Sofres S. (2002). Le marché de la contactologie statistique.
- [57] Earith F. (1996). Les lentilles souples à renouvellement programmé et les jetables. *Les cahiers d'ophtalmologie ; suppo* 10: 36-3 8.
- [58] Fontegnes S, Chemia M. (2000). Le guide des défauts visuels et leur correction. *Eddis*;:34-36.
- [59] Syffoc D, Sofres S. (2002). Le marché de la contactologie statistique.
- [60] Fontegnes, Chemia M. (2000). Le guide des défauts visuels et leur correction. *Eddis*;:34-36.
- [61] Bonnet M. (1996). Les lentilles rigides -les cahiers d'ophtalmologie. *suppo*;10: 18-19.
- [62] Stapleton F, Stretton S, Papas E, et al. Silicone hydrogel contact lenses and the ocular surface. *2006*;4(1):24–43.
- [63] lentillesmoinscheres.com/conseils-sante/generalites.html.
- [64] vision-laser.fr/lentilles-de-contact/differents-types-de-lentilles/
- [65] 123optic.com/lentilles-de-contact-a-port-prolonge-avantages-et-inconvenients/

- [66] Rocher-Dubois I, Servel-Rogala B, Monteil P, et Lefevre J.-Ph.. 2009. Matériaux et fabrication des lentilles. In Les lentilles de contact. 31-56. Mallet F, George M.-N, Vayr F. (éditeurs). Elsevier Masson SAS. Issy-les-Moulineaux
- [67] Vayr F, 2009. Bilan ophtalmologique et adaptation en lentilles. In Les lentilles de contact. 231-307. Mallet F, George M.-N, Vayr F. (éditeurs). Elsevier Masson SAS. Issy-les-Moulineaux
- [68] <https://www.fr.jnjvisioncare.ch/education/quick-learning-by-topic/balance-of-properties/explanation-of-contact-lens-properties-and-features>
- [69] Maissa C.. 2012. Matériaux. In Contactologie 2ème édition. 185-219. Barthélémy B., Thiébaud T. (coordonnateurs). Tec & doc. Lavoisier. Paris.
- [70] Menzies KL & Jones L. Optom Vis Sci. 2010;87:387-399.
- [71] Wichterle O LD. Hydrophilic gels for biological use. Nature 1960; 185:117–118.
- [72] Wichterle O. Cross-linked hydrophilic polymers and articles made therefrom. 1965; US Patent 3220960
- [73] Sedlacek J. - Possibility of the application of ophthalmic drugs with the use of gel contact lenses. - Cesk.Oftalmol.. 21. 509-512. 1965
- [74] Waltman S.R.. Kaufman H.E. - Use of hydrophilic contact lenses to increase ocular penetration of topical drugs. - Invest.Ophthalmol.. 9. 250-255. 1970.
- [75] Hillman J.S.. Marsters J.B.. Broad A. - Pilocarpine delivery by hydrophilic lens in the management of acute glaucoma. - Trans.Ophthalmol.Soc.UK. 95. 79-84. 1975.
- [76] A.Y. Matoba. J.P. McCulley. The effect of therapeutic soft contact lenses on antibiotic delivery to the cornea. Ophthalmology 92 (1) (1985) 97–99 [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(85\)34062-9](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(85)34062-9) .[124]
- [77] G. Høvdig. Hydrophilic contact lenses in corneal disorders. Acta Ophthalmol.(Copenh.) 62 (2009) 566–576 <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1984.tb03969.x> .
- [78] Pierre-Luc Latreille. «Développement d'une lentille cornéenne médicamentée». thèse de Doctorat. Université de Montréal. 2015
- [79] Kakisu K, Matsunaga T, Kobayakawa S, Sato T. Tochikubo, T. Development and efficacy of a drug-releasing soft contact lens. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;54(4):2551-2561.
- [80] Yilmaz T, Aydemir O, Ozercan IH, Ustundag B. Effects of vitamin E, pentoxifylline and aprotinin on light-induced retinal injury. Ophthalmologica. 2007;221(3):159-166.
- [81] Yilmaz T, Celebi S, Kukner AS. The protective effects of melatonin, vitamin E and octreotide on retinal edema during ischemia-reperfusion in the guinea pig retina. Eur J Ophthalmol. 2002;12(6):443-449.

- [82] Hsu KH, Fentzke RC, Chauhan A. Feasibility of corneal drug delivery of cysteamine using vitamin E modified silicone hydrogel contact lenses. *Eur J Pharm Biopharm.* 2013;85(3 Pt A):531-540.
- [83] Peng CC, Kim J, Chauhan A. Extended delivery of hydrophilic drugs from silicone-hydrogel contact lenses containing vitamin E diffusion barriers. *Biomaterials.* 2010;31(14):4032-4047
- [84] P. Sekar, A. Chauhan. Effect of vitamin-E integration on delivery of prostaglandin analogs from therapeutic lenses. *J. Colloid Interface Sci.* 539 (2019) 457–467 <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2018.12.036> .
- [85] C.-C. Peng, M.T, Burke. A. Chauhan. Transport of topical anesthetics in vitamin e loaded silicone hydrogel contact lenses. *Langmuir* 28 (2012) 1478–1487 <https://doi.org/10.1021/la203606z> .
- [86] P. Paradiso. A.P. Serro. B. Saramago. R. Colaço. A. Chauhan. Controlled release of antibiotics from vitamin e-loaded silicone-hydrogel contact lenses. *J. Pharm. Sci.* 105 (2016) 1164–1172 [https://doi.org/10.1016/S0022-3549\(15\) 00193-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3549(15) 00193-8) .
- [87] Pierre-Luc Latreille. (2015). «Développement d’une lentille cornéenne médicamenteuse». mémoire. Université de Montréal
- [88] <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/ANDREA%20ARANGUREN%20RIERA>
- [89] [researchgate.net/figure/Principe-dassemblage-specifique-des-polymeres-a-empreinte-moleculaire-MIP-Comme-le_fig71_30513226](https://www.researchgate.net/figure/Principe-dassemblage-specifique-des-polymeres-a-empreinte-moleculaire-MIP-Comme-le_fig71_30513226)
- [90] edimark.fr/ressources/nanomedicaments-definition-applications-therapeutique-figure-3
- [91] [dictionnaire.acadpharm.org/w/Fusidique_\(acide\)](http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Fusidique_(acide))
- [92] Etude physicochimique de l’association d’un antibiotique avec un ciment apatitique pour la substitution osseuse par Hassan Noukrati
- [93] pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/acide-fusidique
- [94] Taylor P.B, Burd E.M, Tabbara K.F, “Corneal and intraocular penetration of topical and subconjunctival fusidic acid”. *Br. J. Ophthalmol.*; 71 : 598-601. 1987
- [95] thesesenafrique.imist.ma/bitstream/handle/123456789/1391/THESE_TAZI.pdf?sequence=1
- [96] fishersci.fr/shop/products/fusidic-acid-98-acros-organics/15552333/en
- [97] Carey M.C, Small D.M, Micellar properties of sodium fusidate. a steroid antibiotic structurally resembling the bile salts. *J Lipid Res.* 12(5) (1971). pp. 604-613
- [98] Coello A, Meijide F, Rodriguez Nunez E, Vazquez Tato J, Aggregation behavior of sodium fusidate in aqueous solution. *J Pharm Sci.* 83(6) (1994). pp. 828-832.

- [99] pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-vitamines/vitamine-e-tocopherol/
- [100] CUVELIER C. DOTREPPE U. ISTASSE L. (2003). Chimie. Sources alimentaires et dosage de la vitamine E. *Amm. Med-vol.* 14 7 :315-324.
- [101] Claude BOURGEOIS. LES VITAMINES DANS LES INDUSTRIES AGROALIMENTAIRES. mars 2003. Editions TEC & DOC. pages 11. 74. 86 à 90. 274 à 277. 636 à 656
- [102] Peng CC, Burke MT, Carbia BE, Plummer C, Chauhan A. Extended drug delivery by contact lenses for glaucoma therapy. *J Control Release.* 2012;162(1):152-158.
- [103] Horne, Rich, J. T., Bradley, M& Pitt Latanoprost Uptake and Release from Commercial Contact Lenses. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition,* 1–17(2019). doi:10.1080/09205063.2019.1669126
- [104] P. Paradiso et al. / *Journal of Pharmaceutical Sciences* 105 (2016) 1164e1172
- [105] Controlled release of betamethasone from vitamin E-loaded silicone-based soft contact lenses Maryam Shayani Rad, SayyedAbolghasemSajadiTabassi, Maryam HassanpourMoghadam&Seyed Ahmad Mohajeri

Résumé :

La biodisponibilité de la majorité des médicaments ophtalmiques est étonnamment restreinte. L'obstacle principal est la présence de plusieurs barrières comme l'épithélium et la dynamique des tissus oculaires. Ces obstacles empêchent le passage efficace de plusieurs médicaments et entraînent l'absorption d'une dose minimale. La réduction de la pénétration et de l'efficacité a nécessité le développement de méthodes d'administration de médicaments plus efficaces. Une bonne solution pour les maladies oculaires chroniques est l'utilisation de lentilles de contact qui permettent une administration contrôlée des médicaments imprégnés. Ceci en chargeant simplement les lentilles de contact commerciales par trempage dans une solution médicamentée. Et pour ralentir la libération et avoir un effet prolonger ; les chercheurs ont utilisé des barrières de diffusion tel que la vitamine E. Cette vitamine E nécessite une attention particulière car elle peut modifier quelques paramètres de la lentille de contact tels que la transparence et la transmission. Notre travail s'inscrit dans ce cadre ; on a opté pour un agent anti-infectieux qui est l'acide fusidique et on a utilisé la vitamine E comme barrière de diffusion. Le mode opératoire, les obstacles et les résultats sont présentés dans notre mémoire.

Mots clés : lentilles de contact, maladies oculaire, acide fusidique, vitamine E, trempage.

Abstract:

The bioavailability of the majority of ophthalmic drugs is surprisingly restricted. The main obstacle is the presence of several barriers such as the epithelium and the dynamics of the ocular tissues. These barriers prevent the effective passage of many drugs and result in the absorption of a minimal dose. The reduction in penetration and efficacy has necessitated the development of more effective drug delivery methods. A good solution for chronic eye diseases is the use of contact lenses that allow controlled delivery of impregnated drugs. This is done by simply loading commercial contact lenses by dipping them in a drug solution. And to slow down the release and have a prolonged effect, researchers have used diffusion barriers such as vitamin E. This vitamin E requires special attention because it can modify some parameters of the contact lens such as transparency and transmission. Our work falls within this framework; we opted for an anti-infective agent which is fusidic acid and we used vitamin E as a diffusion barrier. The procedure, the obstacles and the results are presented in our thesis.

Key words: contact lenses, eye diseases, fusidic acid, vitamin E, soaking.

ملخص

إن التوافر البيولوجي لمعظم أدوية العيون مقيد بشكل كبير والعقبة الرئيسية هي وجود عدة حواجز مثل الظهارة وديناميكية أنسجة العين، تمنع هذه العوائق المرور الفعال للعديد من الأدوية وتؤدي إلى امتصاص الحد الأدنى من الجرعة ما استلزم رفع فعالية هذه الأدوية وتطوير طرق أكثر كفاءة لتوصيل الدواء، من بين الحلول الجيدة لأمراض العيون المزمنة استخدام العدسات اللاصقة التي تسمح بالتوصيل الخاضع لرقابة الأدوية المشربة. يتم ذلك ببساطة عن طريق تحميل العدسات اللاصقة التجارية عن طريق النقع في محلول طبي، ولإبطاء تسريب الدواء من العدسة وليكون لها تأثير طويل الأمد استخدم الباحثون حواجز للتسريب مثل فيتامين (هـ). يتطلب هذا الفيتامين اهتماماً دقيقاً إذ أنه من شأنه العبث ببعض معايير العدسات اللاصقة مثل الشفافية.

يندرج عملنا في هذا الإطار حيث اخترنا عاملاً مضاداً للعدوى وهو حمض الفوسيديك واستخدمنا فيتامين(هـ) كحاجز انتشار وعليه عرضنا طريقة العمل والعقبات والنتائج في عملنا هذا.

الكلمات المفتاحية: العدسات اللاصقة، أمراض العيون، حمض الفوسيديك، فيتامين هـ، النقع.

Contactez-nous sur :

OUAMRANE Lynda Yasmine

ouamranelyndayasmine@outlook.com

MOKRANE Rima

rima.mokrane.9538@gmail.com