

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITE SAAD DAHLAB DE BLIDA**

**FACULTE DE MEDECINE**

**DEPARTEMENT DE PHARMACIE**



**Les hydrogels polymériques pour les lentilles de contact  
conventionnelles et la libération des médicaments ophtalmiques**

**Thèse d'exercice de fin d'études Présentée en vue de l'obtention du Diplôme de  
Docteur en Pharmacie**

**Soutenue publiquement le : 31 Août 2020**

**Présentée par :**

**-MEBARKI ZINEB**

**-TAOUNZA AKILA**

**-MOHAMMED KERIETI AMIRA**

**Sous la direction de :**

**- Dr. BENGUERGOURA.H**

**Maître de conférences en Chimie**

**Devant le jury :**

**-Dr. GUERFI**

**Maître-assistante en chimie thérapeutique**

**-Dr. MAMMERI**

**Maître-assistant en toxicologie**

**Présidente de Jury (Université de Blida)**

**Examineur (Université de Blida)**

## **REMERCIEMENTS**

*Nous commençons par remercier **ALLAH** le tout puissant de nous avoir donné le courage, la santé, la volonté, l'amour du savoir et surtout la patience pour pouvoir produire ce modeste travail.*

*Nous tenons particulièrement à adresser nos remerciements à la directrice de ce mémoire, notre encadreuse Docteur **BENGUERGOURA**, pour sa patience, sa disponibilité et ses instructions précieuses tout au long de ce travail.*

*On remercie également, le docteur **GUERFI** qui a bien voulu honoré ce travail en acceptant de présider le jury ; docteur **MAMMERI** pour avoir accepté de faire partie du jury et d'examiner ce travail.*

# *Dédicace*

## *A MON TRÈS CHÈR PÈRE*

*Tu as su m'apprendre le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi  
face aux difficultés de la vie.*

*Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études,  
tu as toujours été présent à mes côtés pour me consoler quand il fallait.*

*Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon  
mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir.*

*Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, et te protège de tout mal*

## *A MA TRÈS CHÈRE MÈRE*

*Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien  
indispensable que tu as toujours su m'apporter.*

*En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive  
reconnaissance et ma profonde estime.*

*Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler  
à mon tour.*

*A mes précieuses sœurs « DJAMILA », « SIHEM », « ASSIA », « ASMA », « DALAL »*

*Et mes chers frères « MOURAD », « HAMID », « FAROUK », « ABD EL RAZAK »,  
que dieu vous bénissent.*

*A mon grand-père, à ma grand-mère, ainsi qu'à toute ma famille **MEBARKI** et*

***SELMENE.***

*A mes très chères amies « RAZIKA » et « AFAF » Je vous remercie pour votre amitié et  
pour tous les moments de joie qu'on a partagée ensemble.*

*A mes binômes, ainsi qu'à toute ses familles, merci pour votre aide et votre gentillesse  
fournis tout au long de travail.*

**ZINEB**

# *Dédicace*

## *A MON TRÈS CHÈR PÈRE*

*Tu as su m'apprendre le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi  
face aux difficultés de la vie.*

*Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études,  
tu as toujours été présent à mes côtés pour me consoler quand il fallait.*

*Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon  
mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir.*

*Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, et te protège de tout mal*

## *A MA TRÈS CHÈRE MÈRE*

*Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien  
indispensable que tu as toujours su m'apporter.*

*En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive  
reconnaissance et ma profonde estime.*

*Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler  
à mon tour.*

*A mes précieuses sœurs « AMINA », « ASMAA », « SARAH », « FATIMA » et mon cher  
frère « ABDELKADER », que dieu vous bénissent.*

*A mes très chères amies « HAMIDA », « MAROUA », « MALIKA », « RAZIKA » Je vous  
remercie pour votre amitié et pour tous les moments de joie qu'on a partagée ensemble.*

*A mes binômes, ainsi qu'à toute ses familles, merci pour votre aide et votre gentillesse  
fournis tout au long de travail.*

**AMIRA**

# ***Dédicace***

## ***A MON TRÈS CHÈR PÈRE***

*Tu as su m'apprendre le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi  
face aux difficultés de la vie.*

*Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études,  
tu as toujours été présent à mes côtés pour me consoler quand il fallait.*

*Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon  
mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir.*

*Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, et te protège de tout mal*

## ***A MA TRÈS CHÈRE MÈRE***

*Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien  
indispensable que tu as toujours su m'apporter.*

*En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive  
reconnaissance et ma profonde estime.*

*Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler  
à mon tour.*

***A mes précieuses sœurs «IMENE », «MAROUA».***

***Et mes chers frères «YOCEF », «OUSSAMA», que dieu vous bénissent.***

***A mon grand-père, à ma grand-mère, ainsi qu'à toute ma famille TAOUNZA.***

***A mon mari «KAROUIDMI MOKHTAR »***

***A mes binômes, ainsi qu'à toute ses familles, merci pour votre aide et votre gentillesse  
fournis tout au long de travail.***

***AKILA***

## TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	VII
LISTE DES FIGURES	XI
LISTE DES TABLEAUX	XIII
INTRODUCTION GENERALE.....	1
CHAPITRE I ŒIL ET PATHOLOGIE.....	
I.1 Structures de l'œil en contact avec les lentilles de contact .....	4
I.1.1 Cornée .....	5
I.1.1.a Anatomie de la cornée.....	5
I.1.1.b Histologie de la cornée.....	5
I.1.1.c Quelques particularités de la cornée .....	6
I.1.2 Film lacrymal.....	6
I.1.2.a Définition et propriétés du film lacrymal .....	6
I.1.2.b Régulation du film lacrymal .....	8
I.1.2.c Film lacrymal chez le porteur de lentilles .....	9
I.1.3 Conjonctive .....	9
I.1.3.a Anatomie de la conjonctive .....	9
I.1.3.b Histologie de la conjonctive .....	10
I.1.3.c Propriétés et fonctions de la conjonctive .....	10
I.1.4 Paupières .....	11
I.1.4.a Anatomie et histologie des paupières .....	11
I.1.4.a.1 Innervation des paupières .....	12
I.1.4.a.2 Vascularisation des paupières .....	12
I.1.4.b Fonctions des paupières.....	12
I.2 Pathologies .....	13
I.2.1 Kératocône .....	13
I.2.1.a Diagnostic du Kératocône .....	13

I.2.1.b Traitement .....	14
I.2.1.c Evolution du kératocône en cas d'absence de prise en charge.....	14
I.2.2 Kératite .....	14
I.2.2.a Symptômes de la kératite .....	15
I.2.2.b Facteurs de risque de la kératite .....	15
I.2.2.c Comment traiter la kératite .....	15
I.2.3 Astigmatisme .....	15
I.2.3.a Causes .....	16
I.2.3.b Symptômes(s).....	16
I.2.3.C Traitement et Prévention .....	17
I.2.4 Pathologies de la surface oculaire .....	17
I.2.4.1 Syndrome de Gougerot-Sjögren .....	17
I.2.4.1.a Symptômes .....	18
I.2.4.1 b Diagnostic .....	18
I.2.4.1 c Traitement et Prévention .....	19
I.2.4.2 Sécheresse oculaire .....	19
I.2.4.2.a Prise en charge psychologique du patient .....	20
I.2.4.3 Syndrome de Lyell.....	20
I.2.4.3.a Atteintes oculaires .....	20
I.2.4.3.b Signes fonctionnels .....	21
I.2.4.3.c Traitements .....	21
I.2.4.4 Syndrome de Stevens-Johnson .....	21
I.2.4.4. a Signes cliniques .....	22
I.2.4.4.b Traitements .....	22
I.2.5 Greffes de cornée.....	23
I.2.5.1 Causes de la greffe de cornée.....	24
I.2.5.2 Différents types de greffe de cornée et leurs indications .....	24

I.2.5.2.a Greffe pré-desmétique.....	24
I.2.5.2.b Greffe endothéliale .....	25
I.2.5.2.c Greffe transfixiante.....	25
I.2.6 Plaies du globe .....	25
I.2.6.1 Contusions du globe oculaire.....	25
I.2.6.2 Traumatismes perforants .....	27
I.2.6.3 Corps étrangers .....	27
CHAPITRE II Système de délivrance de médicaments oculaires .....	
II.1 Introduction.....	30
II.2 Systèmes de délivrance de médicaments oculaires conventionnels.....	31
II.2.1 Collyre liquide /solution topique.....	32
II.2.2 Emulsions.....	34
II.2.3 Suspensions.....	36
II.2.4 Onguents.....	37
II.2.5 Gels ophtalmiques.....	38
II.3 Nouveaux systèmes de délivrance oculaire de médicaments.....	39
II.3.1 Administration de médicaments oculaires basée sur la nanotechnologie.....	39
II.3.1.1 Nanomicelles .....	39
II.3.1.2 Nanoparticules .....	41
II.3.1.3 Nanosuspensions .....	43
II.3.1.4 Liposomes.....	44
II.3.1.5 Dendrimères.....	47
II.3.2 Systèmes de gélification in situ .....	48
II.3.3 Implants.....	49
II.3.4 Micro-Aiguilles.....	51
II.3.5 Lentilles de contact .....	53
CHAPITRE III Lentilles de contact et lentilles de contact hydrogels.....	

III.1 Lentilles de contact .....	55
III.1.1 Généralités.....	55
III.1.2 Types des lentilles .....	55
III.1.2.1 Lentilles souples.....	55
III.1.2.1.A Lentilles souples journalières.....	56
III.1.2.1.B Lentilles à renouvellement fréquent .....	56
III.1.2.1.C Lentilles souples traditionnelles.....	57
III.1.2.2 Lentilles rigides.....	57
III.1.3 Matériaux polymères pour fabrication de lentilles de contact.....	58
III.1.3.1 Thermoplastiques.....	58
III.1.3.2 Elastomères de synthèse .....	58
III.1.3.3 Gels/hydrogels- les silicones hydrogels.....	59
III.1.4 Propriétés des matériaux pour lentilles de contact .....	61
III. 1. 4.1 Rigidité des lentilles et module de young.....	61
III. 1. 4.2 Propriétés de surface.....	61
III. 1. 4.3 Perméabilité des lentilles à l oxygène-Notion de Dk et Dk/e .....	61
III. 1.5 Mécanisme de transport oculaire de médicament libéré par les lentilles de contact...62	
III. 1.6 Utilisation des lentilles cornéennes comme mode d administration.....	63
III. 1.6.1 Lentilles cornéennes avec immersion dans une solution.....	64
III. 1.6.2 Lentilles de contact avec impression moléculaire.....	67
III. 1.6.3 Lentilles cornéennes chargés en liposomes.....	69
III. 1.6.4 Lentilles cornéennes incorporant des nanomicelles.....	70
III. 1.6.5 Lentilles cornéennes chargés avec des particules.....	71
III. 1.6.6 Lentilles cornéennes contenant des films de polymères.....	72
III.2 Hydrogels.....	73
III.2.1 Généralités sur les hydrogels.....	73
III.2.2 Classification des hydrogels.....	73

III.2.2.1Hydrogels chimiques.....	74
III.2.2.2 Hydrogels physiques .....	75
III.2.3 Structure des hydrogels.....	75
III.2.4 Propriétés des hydrogels.....	75
III.2.5 Hydrogels polymériques pour les lentilles de contact pour la délivrance oculaire de Médicament ophtalmique .....	76
III.2.5.1 Hydrogels polymériques pour lentilles de contact conventionnelles pour absorber et Libérer des médicaments ophtalmiques.....	77
III.2.5.2 Hydrogels polymériques pour lentilles cornéennes à contact superposés combinant Une plaque médicamenteuse ou solution médicamenteuse.....	79
III.2.5.3 Hydrogels polymériques modifiés en surface immobilisé les médicaments à la Surface des lentilles cornéennes.....	80
III.2.5.4 Hydrogels polymériques pour l inclusion de médicaments dans une structure Colloïdale dispersée dans la lentille .....	82
III.2.5.5 Hydrogels polymériques contenant des ligands ioniques.....	83
III.2.5.6 Hydrogels polymériques à empreinte moléculaire.....	84
III.2.6 Caractéristiques des lentilles de contact hydrogels.....	86
III.2.6.1 Propriétés optiques .....	86
III.2.6.2 Teneur en eau et la mouillabilité .....	86
III.2.6.3 Transmissibilité et la perméabilité à l oxygène.....	87
III.2.6.4 Propriétés mécaniques.....	87
III.2.7 Impact de la structure de l hydrogel sur la lentille.....	88
CHAPITRE IV Etat de l'art sur l utilisation des polymères hydrogels dans les lentilles de contact pour la délivrance de médicaments ophtalmiques.....	
IV.1 Problématique .....	92
IV.2 Hydrogels dans les systèmes de délivrance oculaire.....	92
IV.3 Objectifs de l'étude .....	93

IV.4 Traitement des pathologies oculaires avec lentilles cornéennes contenant des médicaments .....	95
IV.4.1 Antibiotiques .....	95
IV.4.2 Corticoïdes .....	96
IV.4.3 Anti -inflammatoires .....	96
IV.4.4 Immunosuppresseurs .....	97
IV.4.5 Allergie oculaire .....	97
IV.4.6 Glaucome .....	98
IV.5 Prise en charge des affections oculaires par lentilles de contact à délivrance des médicaments .....	106
IV.5.1 Prise en charge de l infection oculaire par lentilles de contact à délivrance des médicaments .....	106
IV.5.2 Prise en charge de l inflammation oculaire par lentilles de contact à délivrance des médicaments .....	107
IV.5.3 Prise en charge de l allergie oculaire par lentilles de contact à délivrance des médicaments .....	109
IV.5.4 Prise en charge du glaucome par lentilles de contact à délivrance des médicaments.....	109
IV.6 Avantages et les inconvénients de l utilisation de lentilles de contacts.....	110
IV.6.1 Avantages.....	110
IV.6.2 Inconvénients.....	111
IV.7 Perspectives.....	112
CONCLUSION .....	114
BIBLIOGRAPHIE .....	XIV
ANNEXE 1.....	A
ANNEXE 2.....	E

## **LISTE DES ABREVIATIONS :**

**LSH** : Lentille souple hydrophile.

**LR** : Lentille rigide.

**UV**: Ultra-violet.

**AMM** : Autorisation de mise sur le marché.

**DMLA** : Dégénérescence musculaire liée à l'âge.

**EPR** : Epithélium pigmentaire choroïde et rétinien.

**PA** : Principe actif.

**VCM** : Vancomycine.

**SARM** : Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline.

**BS** : Bacillus subtilis.

**CMI** : Concentration minimale inhibitrice.

**PHEAC**: polyhydroxyéthylaspartamide.

**PEO** : Poly oxyde d'éthylène.

**PPO** : Poly oxyde de propylène.

**K12** : kératine 12.

**EPR** : enhanced permeability and retention effect.

**PLGA**: poly- (DL-acide lactique acide co-glycolique).

**PLA** : Acide polylactique.

**NP** : Nanoparticules.

**5FU** : 5 Fluorouracil.

**TB**: Tartrate de brimonidine.

**DS** : Diclofénac de sodium.

**C<sub>max</sub>** : Concentration maximale.

**AUC** : Aire sous la courbe (ASC).

**PIO** : pression intraoculaire.

**PEG** : Polyéthylène glycol.

**HC** : Hydrocortisone.

**REV** : Evaporation en phase inverse.

**VIP** : Peptid intestinal vasoactif.

**PLL**: Poly-l-lysine.

**PVA** : Alcool poly vinylique.

**CS** : Chitosan.

**PAMAM** : poly (amidoamine).

**DG** : Glucosamine.

**DGS** : Sulfate de glucosamine.

**PLAGA-PEG-PLAGA** : poly- acide DL-lactique acide co-glycolique polyéthylèneglycol-poly- (DL-acide lactique acide co-glycolique).

**DXA** : Déxaméthasone.

**BSA** : Albumine sérique bovine.

**IgG** : Immunoglobuline G.

**EVA** : Ethylène acétate de vinyle.

**PCF** : Fibre capillaire en Polysulfone.

**FDA** : Food and Drug administration.

**PGA** : Acide polyglycolique.

**EM** : Œdème maculaire.

**BRVO** : Branch retinal vein occlusion.

**OCVR** : Occlusion de la veine centrale de la rétine.

**ESC** : Espace supra choroïdien.

**SCS** : Système de support dans la sclère.

**PHEMA** : poly hydroxyéthyl méthacrylate.

**RGP** : Rigid gas perméable.

**PMMA** : polyméthacrylate de méthyle.

**LRPG** : Lentilles rigides perméable aux gaz.

**MMA** : Méthacrylate de méthyle.

**FLPL** : Film lacrymal prés- lentille.

**FLPO** : Film lacrymal post-lentille.

**EGDMA** : Ethylène glycol diméthacrylate.

**PBS** : Tampon salin de phosphate.

**AA** : Acide acrylique.

**VNP** : Vinyl néopentanoate.

**HPMC** : Hydroxypropyl méthylcellulose.

**DMPC** : Dimyristoyl phosphatidylcholine.

**PGT** : Triacrylate de glycérol propoxylé.

**IPNs** : Interpertraiting polymeric network.

**SPINs** : Semi - Interpertraiting polymeric network.

**VP** : Vinyl pyridine.

**APMA**: N- (3-aminopropyl) méthacrylamide.

**DMAM** : N, N-diméthylacrylamide.

**FOSA** : 2- (Néthylperfluorooctanesulfonamido) éthyl acrylate.

**MP** : Maléate de pheniramine.

**SEBS**: Styrène- (éthylène/ butène) –styrène.

**SDM** : Système d administration de médicament.

**BA** : Butyl acrylate.

**BMA** : Butyl méthacrylate.

**NHS** : N-hydroxysuccinimide.

**MAPTAC** : Chlorure de méthacrylamidepropyltriméthylammonium.

**MOEP** : phosphate d'acide 2-méthacryloxyéthylique.

**AIBN** : 2,2-azobis (isobutyronitrile).

**DEAAM** : N, N-diéthylacrylamide.

**NACL** : Chlorure de sodium.

**EW C** : Teneur en eau à l'équilibre.

**MPA** : Méga pascal.

**DEAA** : N, N'-diéthylacrylamide.

**PDMS** : (Bis (triméthylsiloxyméthylsilyl)propoxy-3-métacryloxy-2-propanol.

**PVP**: Polyvinylpyrrolidone.

**KDa**: Kilo daltons.

**HEMA**: hydroxyéthyl méthacrylate.

**SEM**: Scanning electron microscopy.

**MAA**: Acide méthacrylique.

**HA** : Acide hyaluronique.

**LPE** : Etabonate de Loteprednol.

**PCL** : polycaprolactone.

**NVP** : N-vinylpyrrolidone.

**Dex-b-PLA NPs** : nanoparticules de poly (D,L-lactide)-b-dextran.

**MSC** : concentration maximale de sécurité.

**MEC** : concentration efficace minimale.

## LISTE DES FIGURES :

<b>Figure I.1:</b> Vue sagittale de l'œil et des paupières.....	4
<b>Figure I.2 :</b> Photographie de l'œil montrant le limbe, la sclérotique et la cornée.....	5
<b>Figure I.3 :</b> schéma des couches de la cornée.....	6
<b>Figure I.4 :</b> Organisation du film lacrymal en différents niveaux allant de la superficie vers la profondeur : lipidique, aqueux et muqueuse.....	7
<b>Figure I.5 :</b> Anatomie de la paupière supérieure et inférieure.....	11
<b>Figure I.6 :</b> Photo d'une greffe de cornée.....	24
<b>Figure II.1 :</b> Nano vecteurs pour l'administration oculaire des médicaments.....	39
<b>Figure III.1 :</b> Photo d'une lentille souple à gauche et d'une lentille rigide à droite.....	55
<b>Figure III.2 :</b> Structure chimique du polyméthacrylate de méthyle.....	58
<b>Figure III.3 :</b> Structure chimique du polydiméthyle siloxane.....	59
<b>Figure III.4 :</b> Structure chimique du polyméthacrylate de 2-hydroxyéthyle.....	60
<b>Figure III.5 :</b> Mécanisme de la délivrance oculaire par lentille de contact.....	62
<b>Figure III.6 :</b> Concept d'effet de la barrière de diffusion de la vitamine E à Retarder le transport des médicaments.....	66
<b>Figure III.7 :</b> Illustration schématique de la formation de cavités à haute affinité pour l'empreinte moléculaire.....	68
<b>Figure III.8 :</b> Schéma d'élaboration d'hydrogels réticulés, a) polymérisation tridimensionnelle ; b) réticulation directe d'un polymère soluble dans l'eau.....	74
<b>Figure III.9 :</b> Structures chimiques des médicaments et monomères pour les lentilles de contact souples pour absorber et libérer les médicaments ophtalmiques.....	79
<b>Figure III.10 :</b> Structures chimiques des monomères pour lentilles de contact souples superposées combinant une plaque médicamenteuse ou une solution médicamenteuse pour la libération des médicaments ophtalmiques.....	80
<b>Figure III.11 :</b> Immobilisation de médicaments ophtalmiques sur la surface molle modifiée en surface pour les lentilles de contact.....	81
<b>Figure III.12 :</b> Structures chimiques de médicament modèle et monomères pour les matériaux de lentilles de contact souples contenant un ligand ionique.....	83

<b>Figure III.13 :</b> Changement de taille pendant la libération du médicament des hydrogels polymériques contenant un ligand ionique pour les systèmes d'administration de médicaments ophtalmiques à base de lentilles de contact souples.....	84
<b>Figure III.14 :</b> Les structures chimiques de certains monomères des polymères hydrogels à empreinte moléculaire.....	86
<b>Figure IV.1:</b> Mise en évidence de l'application potentielle des hydrogels dans l'administration oculaire de médicaments.....	93
<b>Figure IV.2 :</b> Répartition de la production scientifique par pays.....	94
<b>Figure IV.3 :</b> Nombre d'articles publiés par an.....	94
<b>Figure IV.4 :</b> Pourcentage d'articles publiés par domaine de connaissances.....	95

## **LISTE DES TABLEAUX :**

<b>Tableau II.1 :</b> Résumé des développements récents concernant les nanoparticules comme vecteurs de médicaments oculaires.....	42
<b>Tableau II.2 :</b> Progrès récents dans l'administration oculaire de médicaments par liposomes.....	45
<b>Tableau IV.1 :</b> Résumé des méthodologies utilisées pour développer des lentilles cornéennes thérapeutiques pour la délivrance des médicaments oculaires avec les limites.....	99

# INTRODUCTION GENERALE

## INTRODUCTION GENEERALE

L'œil est un organe complexe et élaboré, doté de diverses barrières anatomiques et physiologiques, notamment les barrières précornéenne et cornéenne, 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 pour le traitement des maladies oculaires, notamment les voies topiques, intracamérales, sous-conjonctivales, sous-tenon, intravitréennes, rétrobulbares et systémiques [1].

L'administration topique, y compris les gouttes et les pommades oculaires, est une voie d'administration non invasive et couramment utilisée pour les maladies du segment antérieur, et représente plus de 90 % des formulations ophtalmiques. 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. Pour cette raison, seulement 1 à 5 % du médicament administré est absorbé dans le tissu cible et la biodisponibilité mathématiquement prévue pour l'administration du médicament dans la chambre antérieure est inférieure à 5 % pour les molécules lipophiles et inférieure à 0,5 % pour les molécules hydrophiles [1].

Pour compenser cette faible biodisponibilité, l'administration fréquente de gouttes oculaires est généralement nécessaire, ce qui peut entraîner une mauvaise observance du patient, en particulier pour les maladies oculaires chroniques telles que le glaucome et la sécheresse oculaire. De plus, de 18,2 % à 80 % des patients augmentent le risque de contamination de leur flacon de gouttes oculaires par des microbes faciaux en touchant leur œil ou leur visage, de plus de 11,3 % à 60,6 % des patients n'administrent pas correctement les gouttes oculaires. En d'autres termes, la technique appropriée d'application des gouttes oculaires, qui peut avoir une incidence sur les résultats cliniques des patients, n'est pas facile pour la plupart d'entre eux et peut être un facteur de non-conformité inattendue [1].

Avec le risque de non-conformité thérapeutique qui en découle. Bien que, grâce à l'utilisation de la technologie pharmaceutique, des tentatives aient été faites pour utiliser diverses solutions afin d'augmenter la biodisponibilité dans les formes pharmaceutiques les plus courantes, cela n'a pas été entièrement satisfaisant. Dans ce contexte, les lentilles de

contact sont présentées comme des systèmes d'administration de médicaments qui remédient largement à ces problèmes majeurs et offrent d'autres avantages supplémentaires. C'est pourquoi l'utilisation des lentilles de contact 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.

Les principales techniques utilisées pour atteindre cet objectif sont incluses dans cette étude, notamment l'immersion dans des solutions médicamenteuses, l'utilisation de barrières à la vitamine E, l'impression moléculaire, les systèmes colloïdaux, etc. Bien que l'utilisation des lentilles de contact comme véhicule de libération de principes actifs soit relativement nouvelle, les résultats les plus intéressants sont présentés en fonction des différentes pathologies oculaires.

Ce travail s'inscrit donc dans cette optique, il s'agit d'établir une revue bibliographique des différents systèmes de lentilles de contact utilisées pour la délivrance de médicaments ophtalmiques. Cette recherche nous l'avons fait sur les moteurs de recherches Google Scholar, Web of Science, Scopus et Sciences Direct. Ce mémoire est présenté en quatre chapitres théoriques, le premier concerne 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 traite les systèmes de délivrance des médicaments oculaires en citant les SDM oculaires conventionnels et les nouveaux SDM oculaires, le troisième chapitre est sur les lentilles de contact et les lentilles de contact hydrogels comme vecteur de principe actif, et finalement un quatrième chapitre qui donne les travaux récents réalisés dans ce domaine et nous avons terminé avec une conclusion et quelques perspectives.

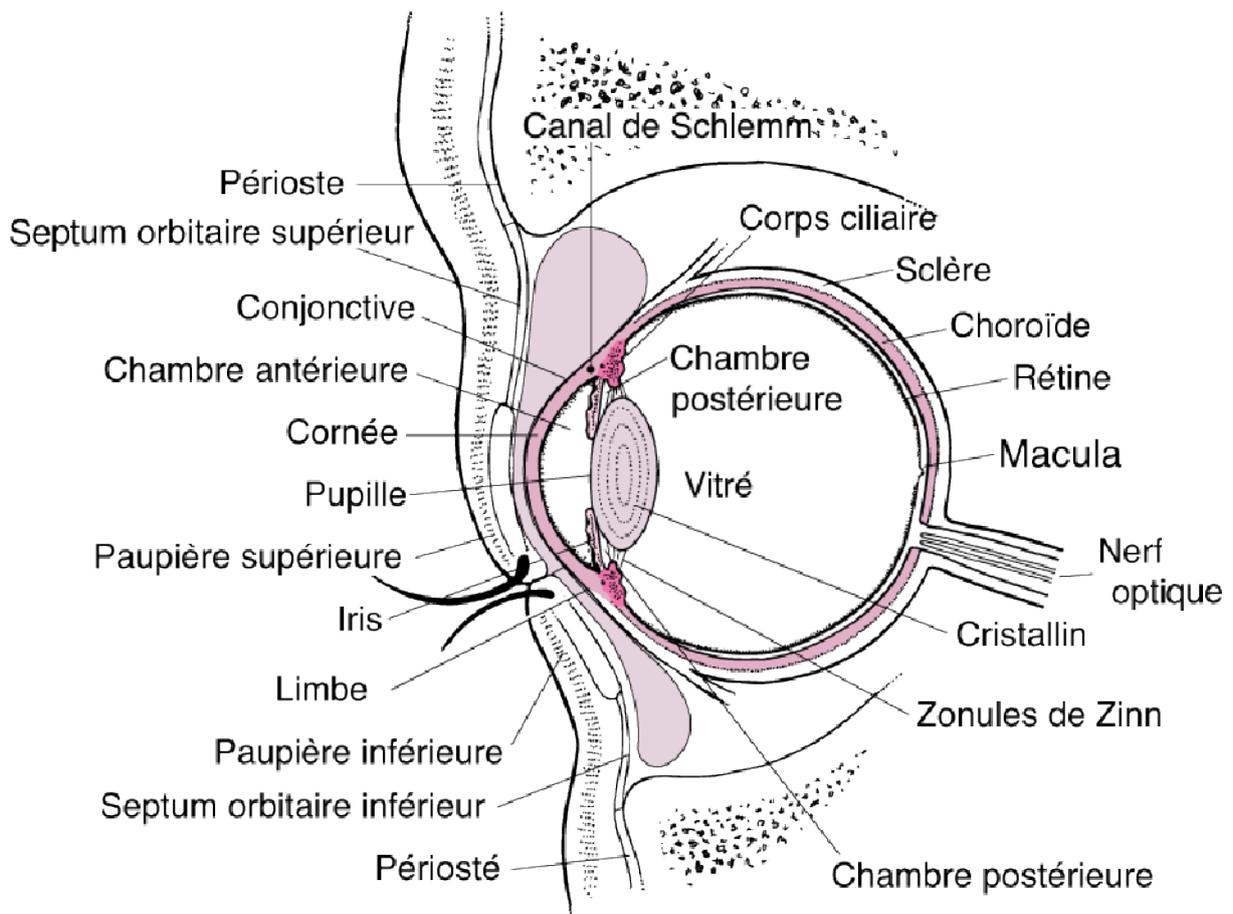
# CHAPITRE I

ŒIL ET

PATHOLOGIES

### I.1 Structures de l'œil en contact avec les lentilles de contact :

Le globe oculaire est un organe extrêmement complexe, globalement sphérique (diamètre moyen de 24 mm), enchâssé au sein de la cavité oculaire. Quatre structures sont en contact avec les lentilles de contact (Figure I.1). Ce sont la cornée, le film lacrymal, la conjonctive et les paupières [2].



**Figure I.1 : Vue sagittale de l'œil et des paupières [3].**

Les structures de l'œil sont de ce fait différenciées de par leurs fonctions. Certaines concernent les mécanismes de la vision avec notamment la cornée tandis que d'autres concernent la protection de l'œil vis-à-vis du monde extérieur en particulier grâce aux annexes de l'œil (paupières et conjonctive [2]).

### I.1.1 La cornée :

#### I.1.1.a Anatomie de la cornée :

La cornée qui constitue la face antérieure du globe oculaire est le principal élément anatomique de l'œil en contact direct avec la lentille. La cornée est un tissu avasculaire et transparent. Elle constitue une barrière protectrice tant sur le plan mécanique que sur le plan infectieux. Chez l'adulte, son diamètre horizontal ou grand axe vaut 11,5 mm à 12 mm. Son diamètre vertical ou petit axe est d'1 mm plus petit que son diamètre horizontal. Son épaisseur est approximativement de 0,5 mm au centre et augmente graduellement vers la périphérie pour atteindre 1 mm [2].

La cornée ne possédant pas de vascularisation, les cellules cornéennes sont nourries d'une part par les vaisseaux du limbe (frontière entre la périphérie de la cornée et la sclérotique, Figure I.2) et d'autre part par les larmes en avant et l'humeur aqueuse en arrière. Par contre, la cornée est très innervée. C'est d'ailleurs le tissu le plus innervé du corps humain sur le plan sensitif. Les informations issues des terminaisons nerveuses cheminent dans des axones qui rejoignent le nerf ophtalmique lui-même branche du nerf trijumeau (V<sup>ème</sup> paire des nerfs crâniens) [2].

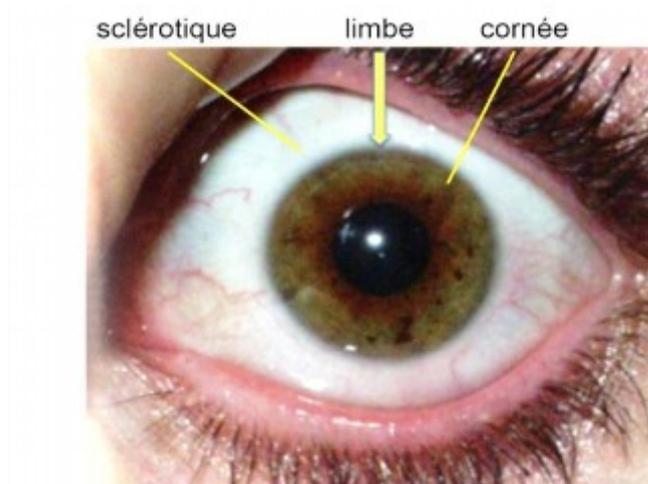


Figure I.2 : Photographie de l'œil montrant le limbe, la sclérotique et la cornée [2].

#### I.1.1.b Histologie de la cornée :

La cornée se différencie en 5 couches :

3 couches cellulaires (épithélium cornéen, stroma, endothélium cornéen) et 2 interfaces acellulaires (couche de Bowman et membrane de Descemet) (Figure I.3). Le film lacrymal est souvent considéré comme une sixième couche indispensable dans la fonction de l'œil [2].

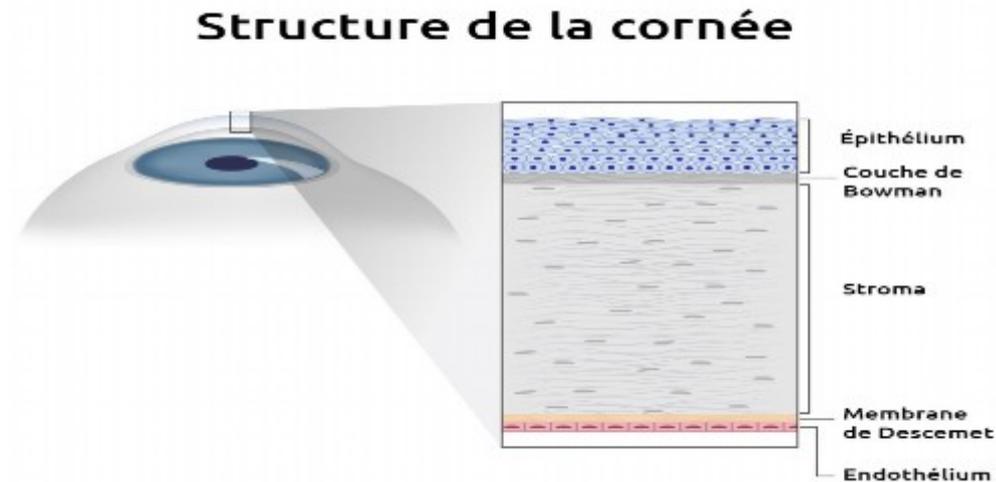


Figure I.3 : schéma des couches de la cornée [4].

### I.1.1.c Quelques particularités de la cornée :

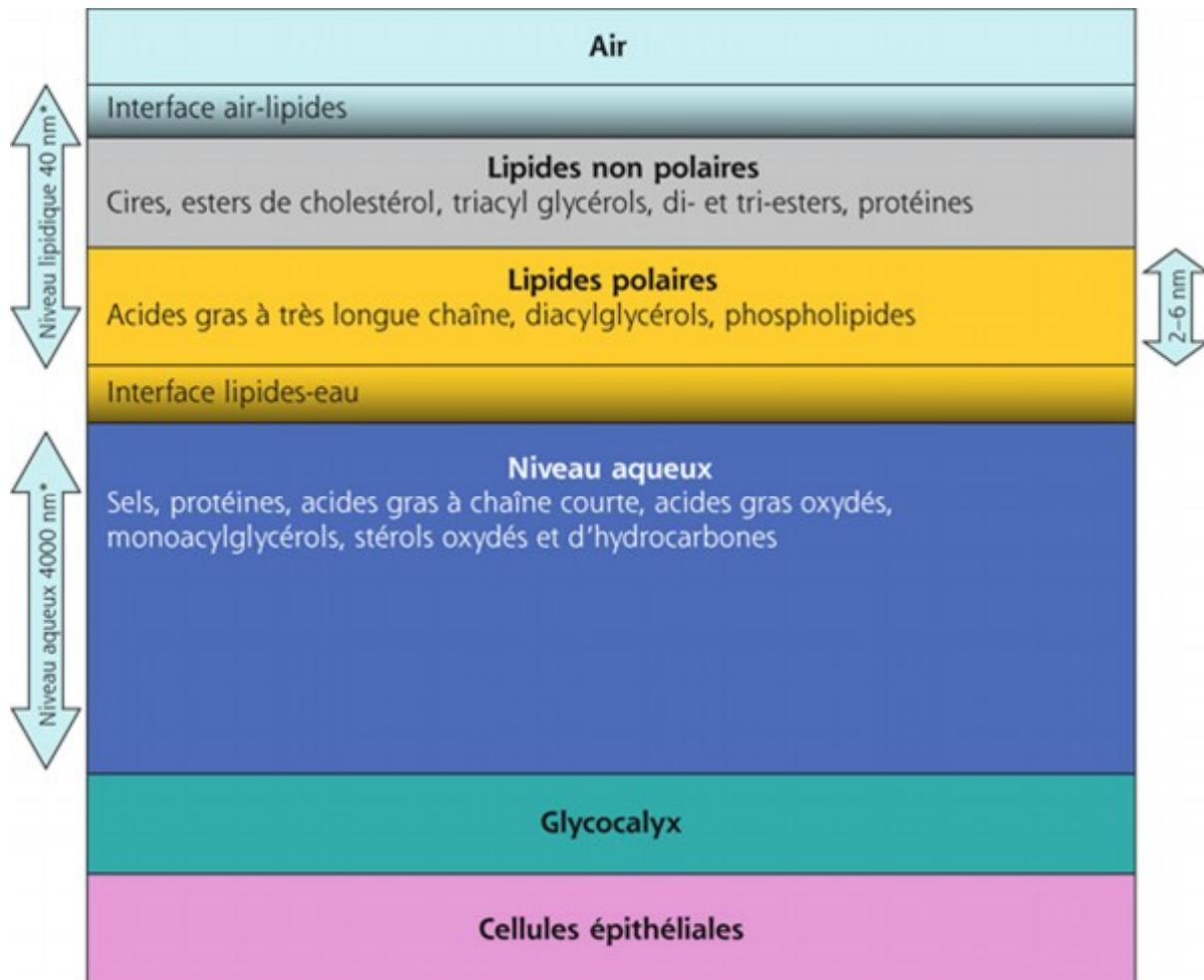
- Son innervation est 40 fois plus importante que celle de la pulpe dentaire. Elle se fait par la branche ophtalmique afférente du ganglion trigéminé, par l'intermédiaire des nerfs ciliaires longs et courts.
- La cornée est indemne de tout vaisseau sanguin ou lymphatique et maintient cette particularité avasculaire. C'est un privilège immunitaire important pour préserver sa transparence et la qualité de la vision. C'est pour cela qu'il n'existe aucun appariement tissulaire donneur/receveur lors de greffe de cornée.
- Son apport en nutriment et en dioxygène se fait par les larmes et l'humeur aqueuse [5].

### I.1.2 Le film lacrymal :

#### I.1.2.a Définition et propriétés du film lacrymal :

Le film lacrymal a très longtemps été décrit comme composé de 3 couches isolées : la couche lipidique, la couche aqueuse et la couche muqueuse (Figure I.4). Dans la réalité, ces 3 couches

sont étroitement imbriquées les unes avec les autres et leur composition évolue constamment dans la journée en fonction des paramètres physiologiques et mécaniques [2].



**Figure I.4 : Organisation du film lacrymal en différents niveaux allant de la superficie vers la profondeur : lipidique, aqueux et muqueuse [2].**

La couche lipidique est la première barrière de la surface oculaire vis-à-vis de l'environnement extérieur puisqu'elle s'étale à la surface du film lacrymal.

La couche aqueuse est la couche la plus épaisse du film lacrymal, elle est composée essentiellement d'eau à 98 % mais aussi de mucines, d'électrolytes, de facteurs de croissance, d'hormones, de cytokines et d'immunoglobulines (Ig). Les protéines telles que lysozyme,  $\beta$ -lysine, lactoferrine, IgA, IgG présentes dans la couche aqueuse jouent un rôle clé dans la défense antimicrobienne de la surface oculaire [2].

La couche muqueuse est principalement constituée de mucines (glycoprotéines de haut poids moléculaire) sécrétées par les cellules à mucus de la conjonctive. Ces mucines, en se combinant à la couche aqueuse, forment un gel très visqueux qui adhère fortement à l'épithélium cornéen et plus exactement au glycocalyx des membranes cellulaires. Ces molécules jouent un rôle important en rendant la surface oculaire hydrophile ce qui permet un bon ancrage du film lacrymal avec les cellules conjonctivales et cornéennes [2].

Le film lacrymal a 5 grands rôles :

- ✓ Un rôle protecteur immunologique, chimique et mécanique.
- ✓ Un rôle dans le pouvoir réfractif de la cornée en lissant la surface épithéliale et en facilitant le processus de cicatrisation et la pénétration de l'oxygène dans la cornée.
- ✓ Un rôle de lubrifiant, de stabilisateur de cornée.
- ✓ Un rôle de source directe de nutriments et de facteurs qui permet la migration et la prolifération des cellules épithéliales.
- ✓ Un rôle de défense et de protection : effet antimicrobien et bactériostatique [5].

### **I.1.2.b Régulation du film lacrymal :**

La sécrétion du film lacrymal est sous l'influence de facteurs nerveux, hormonaux et environnementaux. La sécrétion lacrymale dépend d'un système neuronal périphérique relié au système nerveux central. La voie afférente transite par des nerfs cornéens et conjonctivaux et la voie efférente agit essentiellement par l'intermédiaire des nerfs parasymphatiques et accessoirement sympathiques.

Au départ de la voie afférente, on retrouve plusieurs types de récepteurs au niveau des nerfs cornéens : des mécanorécepteurs et mécanocicepteurs (20%) répondant aux agressions mécaniques mais également des nocicepteurs (70%) répondant à d'autres types d'agressions (irritation, inflammation). La sécrétion hormonale joue un rôle important au niveau de la sécrétion lacrymale. Cette sécrétion est dépendante du statut hormonal de chaque individu. Il a été démontré chez l'animal qu'un déficit en androgène ne réduit pas la quantité de sécrétion lacrymale, néanmoins un apport en ce dernier apporte une protection à la glande lacrymale vis-à-vis de la dégénérescence et l'apoptose. Par ailleurs, les facteurs environnementaux comme le vent et l'humidité peuvent avoir un impact sur la qualité, la quantité ou la stabilité du film lacrymal en jouant sur l'évaporation ou sur un mauvais étalement du film lacrymal sur

la surface oculaire. On peut également souligner qu'un travail prolongé sur un écran peut déstabiliser le film lacrymal en diminuant la fréquence du clignement [2].

### **I.1.2.c Le film lacrymal chez le porteur de lentilles :**

Les différentes modalités de port de lentilles, de matériaux ou de produits de désinfection, ainsi que le terrain et les habitudes du porteur expliquent que les conséquences pour la surface oculaire soient variées, tant par leurs mécanismes immunitaires et leur terrain d'apparition que par leurs manifestations cliniques cornéoconjonctivales. Même chez des porteurs asymptomatiques, des modifications discrètes de la surface oculaire et du film lacrymal peuvent être observées.

Les lésions tissulaires provoquées par cette réponse inflammatoire locale peuvent être parfois très bruyantes, comme dans les kératoconjonctivites géantopapillaires, ou plus discrètes n'entraînant qu'une sécheresse oculaire progressive. Celle-ci est souvent considérée comme un terrain sous-jacent responsable du renoncement aux lentilles.

Il est au contraire plus probable que les modifications du film lacrymal induites par les lentilles et leurs produits d'entretien soient les vraies responsables de cette sécheresse. Cette atteinte du film lacrymal est multifactorielle, résultant de mécanismes inflammatoires, mécaniques, toxiques (dénaturation des lipides du film lacrymal) et iatrogènes (rôle asséchant des produits de décontamination). Elle doit être toujours prise en compte lors de l'évaluation et du suivi du porteur de lentilles de contact [2].

### **I.1.3 La conjonctive :**

#### **I.1.3.a Anatomie de la conjonctive :**

La conjonctive est un tissu de revêtement vascularisé et muqueux composé d'un épithélium conjonctival et d'un stroma conjonctival qui recouvre la face postérieure des paupières (conjonctive palpébrale) et la face antérieure du globe oculaire jusqu'au pourtour de la cornée (conjonctive bulbaire). En passant de la face postérieure des paupières au globe oculaire, la conjonctive se réfléchit sur elle-même créant un cul-de-sac circulaire ou fornix interrompu en dedans par la caroncule, petite saillie rougeâtre de 4 mm de diamètre, et le repli semi-lunaire qui est un repli de la conjonctive qui correspond à un rudiment de troisième paupière par ailleurs présent chez certains animaux. Le fornix inférieur est situé à environ 8 mm du limbe

cornéen tandis que le fornix supérieur s'en situe à environ 10 mm. Le fornix externe s'étend en arrière de l'équateur du globe oculaire à environ 14 mm du limbe cornéen [2].

### **I.1.3.b Histologie de la conjonctive :**

Il est intéressant de distinguer les 3 éléments histologiques principaux de la conjonctive que sont l'épithélium conjonctival, le stroma conjonctival et les glandes conjonctivales.

- Epithélium conjonctival : L'épithélium conjonctival possède trois types de cellules : des cellules épithéliales de recouvrement, des cellules à mucus et des cellules immunocompétentes appelées cellules de Langerhans. Ces dernières peuvent capter les antigènes étrangers, les phagocyter, les préparer et les présenter aux lymphocytes sous-épithéliaux chargés de déclencher et d'amplifier les réactions immunitaires.
- Le stroma conjonctival : C'est un tissu sous épithélial particulièrement riche en cellules immunitaires. Il est constitué de lymphocytes, plasmocytes et mastocytes. La conjonctive est reliée sur le plan immunitaire à d'autres muqueuses en particulier digestives grâce à une recirculation des lymphocytes entre les différents sites ce qui permet à ces autres muqueuses de bénéficier de l'immunisation acquise au niveau de la conjonctive et inversement.
- Les glandes conjonctivales : La conjonctive recèle des glandes lacrymales accessoires représentées par les glandes de Krause et de Wolf ring [2].

### **I.1.3.c Propriétés et fonctions de la conjonctive :**

Les fonctions de la conjonctive sont essentielles à plusieurs niveaux. Elle assure la production de mucus indispensable à la stabilité du film lacrymal et contribue à ce titre à la transparence cornéenne. De plus, elle assure un rôle de protection pour l'œil à la fois sur un plan mécanique mais surtout elle joue un rôle de barrière défensive. En effet, sa haute vascularisation lui permet d'apporter les différentes cellules impliquées dans les réactions de l'inflammation et sa richesse en cellules immunocompétentes lui permet de réagir rapidement en cas d'agression bactérienne ou virale [2].

### I.1.4 Les paupières :

Les paupières (paupière supérieure et paupière inférieure) permettent le recouvrement du globe oculaire (Figure I.5). Ce sont des lames cutané-musculo-membraneuses mobiles [2].

#### I.1.4.a Anatomie et histologie des paupières :

Les paupières présentent deux faces (antérieure et postérieure) et un bord libre : La face antérieure est en rapport d'une part avec le globe oculaire et d'autre part avec l'orbite, la délimitation est marquée par le sillon palpébral. La face postérieure est recouverte par la conjonctive.

Le bord libre laisse apparaître 2 à 3 rangées de cils dans sa partie antérieure et 20 à 30 orifices dans sa partie postérieure correspondant aux canaux d'excrétion des glandes de Meibomius. A leurs extrémités, les bords libres de chaque paupière se rejoignent en formant les commissures palpébrales médiale et latérale. Près de la commissure médiale à environ 6 mm, on peut voir les points lacrymaux, orifices d'entrée des canalicules lacrymaux [2].

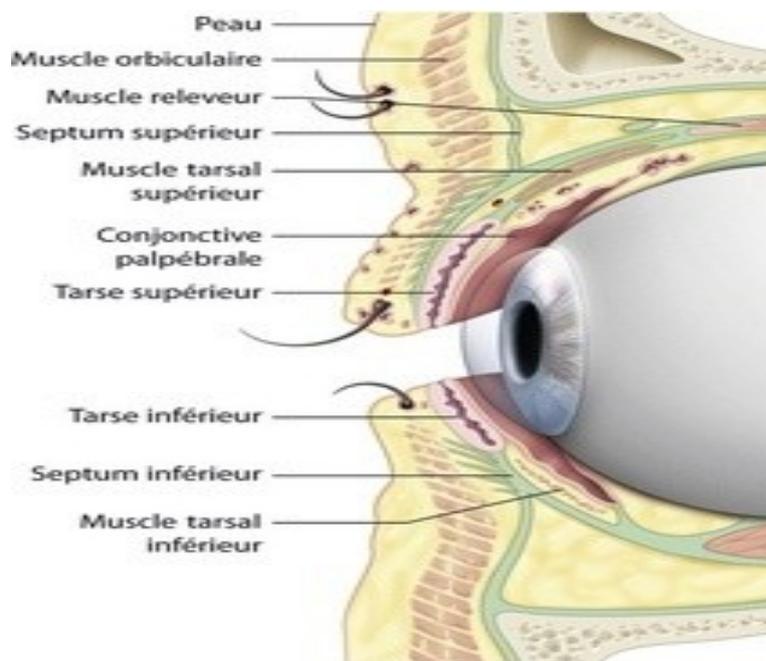


Figure I.5 : Anatomie de la paupière supérieure et inférieure [6].

Les paupières renferment plusieurs types de glandes :

- Les glandes tarsales ou de Meibomius sont incorporées dans les tarse. Au nombre de 20 à 40, ce sont des glandes sébacées comprenant un grand nombre d'acini qui débouchent dans un canal excréteur central qui s'ouvre au niveau postérieur du bord libre des paupières. Les glandes de Meibomius ne sont pas annexées à un follicule pileux.
- On rencontre deux autres types de glandes sudoripares apocrines au niveau du bord libre des paupières. Ce sont les glandes de Zeiss et de Moll. Les premières délivrent leurs sécrétions dans le follicule pileux des cils alors que les secondes débouchent à la face libre de l'épiderme des paupières ou à côté des cils [2].

### **I.1.4.a.1 Innervation des paupières :**

Un ensemble de nerfs contrôle les paupières et leurs muscles. Le muscle orbiculaire est sous le contrôle du nerf facial. Le muscle releveur de la paupière supérieure est sous le contrôle du nerf moteur oculaire commun. Le muscle de Müller est sous le contrôle du système sympathique. La paupière supérieure est innervée par le nerf ophtalmique lui-même branche du nerf trijumeau. La paupière inférieure est innervée par le nerf sous-orbitaire (branche terminale du nerf maxillaire supérieur lui-même branche du nerf trijumeau [2].

### **I.1.4.a.2 Vascularisation des paupières :**

La vascularisation artérielle procède d'une double origine : branches de la carotide externe pour la paupière inférieure et la portion externe de la paupière supérieure. Branches de l'artère ophtalmique (issue de la carotide interne) pour la région frontale et la paupière supérieure. La vascularisation veineuse procède d'un double réseau : pré-tarsal superficiel et profond [2].

### **I.1.4.b Fonctions des paupières**

Les fonctions des paupières sont multiples, procédant de la protection qu'elles offrent au globe oculaire, du drainage lacrymal, de la contribution à la fabrication du film lacrymal notamment sa partie lipidique et enfin de leur rôle dans l'expression mimique [2].

## **I.2 Les pathologies :**

### **I.2.1 Le kératocône :**

Le kératocône est une dystrophie cornéenne idiopathique, non inflammatoire le plus souvent bilatérale et asymétrique. Elle est d'évolution lente, progressive et irréversible. Elle apparaît généralement pendant l'adolescence. Il touche de façon égale les hommes et les femmes.

De façon anatomique, le kératocône se caractérise par un amincissement progressif du stroma cornéen, une diminution du nombre de fibrilles de collagène, une apoptose kératocytaire et des anomalies au niveau de la membrane de Bowman. Un bombement de la cornée apparaît et induit un astigmatisme cornéen qui est responsable d'une baisse d'acuité visuelle [5].

#### **I.2.1.a Diagnostic du Kératocône :**

Sa découverte peut se faire :

- ✓ En clinique, par la plainte d'un brouillard visuel excessif, d'une photophobie, d'un éblouissement qui est dû à l'astigmatisme qui entraîne des problèmes de focalisation sur la rétine, d'une vision plus trouble après un effort physique important, qui est due à l'augmentation de la pression artérielle.
- ✓ En pré-opératoire de chirurgie réfractive à l'aide de l'orbscan, elle est recherchée systématiquement.
- ✓ De façon fortuite
- ✓ Lors de l'examen clinique, à la lampe à fente, il est à noter :
  - Un amincissement cornéen maximal au sommet du cône
  - Une déformation cornéenne
  - Des opacités cornéennes :
    - Un anneau de Fleischer, qui est un dépôt de ferritine. Il se manifeste par un anneau brun situé à la base du cône.
    - Une visibilité anormale des nerfs cornéens.
    - Des stries de Vogt dans le stroma postérieur en avant de la membrane de Descemet. Ce sont des lignes verticales, obliques, fines qui disparaissent quand on exerce une pression sur le globe.
- Des cicatrices superficielles au niveau de la couche de Bowman ou stromales profondes.

- Parfois un signe de Munson : quand on fait regarder vers le bas, le cône dessine un motif en forme de « V » au niveau de la paupière inférieure. L'examen à la lampe à fente est plutôt contributif dans les stades avancés du kératocône [5].

### **I.2.1.b Le traitement :**

Il est important de préciser que l'on ne guérit pas le kératocône, mais qu'on peut freiner son évolution et trouver des solutions optiques pour améliorer la vision du patient. Le traitement est différent selon le stade atteint de la maladie.

- ✓ Pour les stades initiaux, on utilise les lunettes et les lentilles de contact pour améliorer l'acuité visuelle ; on utilise les Lentilles Souples Hydrophiles (LSH) au début, puis les Lentilles Rigides (LR) quand la kératométrie est importante. Le but étant de rendre un astigmatisme irrégulier en régulier.
- ✓ Pour les stades avancés avec des opacités cornéennes, on assiste à une intolérance ou à une inefficacité de la correction optique. On pratique alors la chirurgie : soit les anneaux intra cornéens, soit la kératoplastie [5].

### **I.2.1.c L'évolution du kératocône en cas d'absence de prise en charge :**

Au début, elle est stationnaire, puis elle est rapide entre la 3<sup>e</sup> et la 5<sup>e</sup> année. Ensuite, elle continue de se développer jusqu'à l'apparition d'une protrusion non inflammatoire de la cornée [5].

### **I.2.2 La Kératite :**

La kératite est une maladie inflammatoire de la cornée, il existe de nombreuses formes de kératite. Elle peut être superficielle, interstitielle c'est-à-dire au sein des couches de la cornée, ou postérieure.

Les causes de la kératite sont diverses : infection bactérienne, virale (herpes par exemple), exposition trop prolongée aux UV, port prolongé de lentilles de contact, projection d'aérosol ou intolérance aux produits d'entretien pour lentilles de contact, etc [7].

### **I.2.2.a Les symptômes de la kératite :**

Les signes cliniques et les symptômes généraux, relatifs à la kératite, sont :

- Une douleur ressentie au niveau de l'œil.
- Des rougeurs au niveau de l'œil.
- Une sensibilité à la lumière.
- Un larmoiement sans raison.
- Une vision troublée.

Dans un premier temps, il s'agira d'un gêne ressenti au niveau de l'œil. La douleur deviendra alors de plus en plus intense, conséquence du développement d'un ulcère à la surface de la cornée. Cet ulcère peut, parfois, être visible. En effet, il peut s'apparenter à un petit bouton blanc se développant au niveau de l'iris de l'œil [8].

### **I.2.2.b Les facteurs de risque de la kératite :**

Le facteur principal, lié au développement d'une kératite, est le port de lentilles de contact, et plus particulièrement lorsque l'hygiène associée n'est pas complète. D'autres facteurs de risques peuvent cependant s'y apparenter, et particulièrement lors d'une projection d'objets au niveau de l'œil [8].

### **I.2.2.c Comment traiter la kératite ?**

La prescription d'antibiotiques, sous forme de gouttes ou collyre, est le traitement phare de la kératite. La fréquence des prises est conséquente, sur le début de l'infection, allant parfois jusqu'à toutes les heures et même durant la nuit.

Lors de la visibilité de l'ulcère ainsi que de sa réduction, la fréquence de prises de cet antibiotique est alors moindre. Dans le cadre d'une non-réduction des symptômes, à la suite de quelques jours, un autre antibiotique, peut être prescrit [8].

### **I.2.3 L'astigmatisme :**

L'astigmatisme est une anomalie de la cornée. En cas d'astigmatisme, la cornée (= membrane superficielle de l'œil) est plutôt ovale au lieu d'être de forme bien ronde. On parle d'une cornée en forme de « ballon de rugby ». Par conséquent, les rayons lumineux ne convergent

pas sur un seul et même point de la rétine ce qui produit une image déformée et donc, une vision floue de près comme de loin. La vision devient imprécise à toutes les distances.

L'astigmatisme est très fréquent. Si ce défaut visuel est faible, la vue peut ne pas être affectée. Dans ce cas, l'astigmatisme n'exige pas de correction avec des lunettes ou des lentilles. Il est considéré comme faible entre 0 et 1 dioptrie et fort au-dessus de 2 dioptries.

L'astigmatisme peut survenir dès la naissance. Plus tard, il pourra être associé à d'autres troubles de la réfraction comme une myopie ou une hypermétropie. L'astigmatisme peut également apparaître suite à un kératocône, une maladie dégénérative qui apparaît en général à l'adolescence et au cours de laquelle la cornée prend une forme de cône, ce qui provoque un astigmatisme important et une diminution de l'acuité visuelle. Il faut noter que l'astigmatisme n'est pas temporaire et qu'il peut s'aggraver avec le temps [9].

### **I.2.3.a Causes :**

Nous ne connaissons pas les causes de l'astigmatisme, mais nous savons que sa tendance est héréditaire. Certaines personnes naissent avec ce défaut optique. D'autres l'acquièrent par la suite, parfois après une blessure, une intervention chirurgicale ou une affection oculaire.

L'astigmatisme est présent à un degré infime chez tous les individus, car aucune cornée n'est parfaitement ronde. Ce défaut ne présente un problème que lorsqu'il altère la vision. L'astigmatisme n'augmente pas si on regarde la télévision de trop près, si on louche ou si on lit avec peu de lumière [10].

### **I.2.3.b Symptômes(s):**

L'astigmatisme léger peut être bien supporté chez une personne jeune et n'entraîner aucun symptôme. Au départ, l'œil peut compenser le déficit de la vision par différents moyens.

Les symptômes les plus courants de l'astigmatisme sont:

- ✓ Une fatigue oculaire ;
- ✓ Un plissement fréquent des yeux ;
- ✓ Des maux de tête (surtout en fin de journée) ;
- ✓ Un éblouissement à la lumière ;
- ✓ Une vision double, floue, imprécise de loin comme de près ;

- ✓ Des vertiges ;
- ✓ Une écriture inclinée (surtout chez l'enfant) ;
- ✓ Une confusion des caractères proches comme le H, le M et le N, ou encore le 8 et le 0.

Chez les enfants, l'astigmatisme non corrigé peut être un facteur de risque de strabisme (œil qui louche).

Si l'astigmatisme atteint un seul œil, l'apparition d'une amblyopie (baisse de la vision plus ou moins importante d'un œil pouvant être définitive) est possible. Une prise en charge rapide est nécessaire afin d'éviter une perte de vision sévère [11].

### **I.2.3.C Traitement et Prévention :**

L'astigmatisme se corrige de 3 façons: les lunettes, les lentilles cornéennes et la chirurgie. Les lunettes et les lentilles cornéennes pour une vue astigmatique sont munies d'un composant additionnel appelé *lentille torique*. Sa fonction est de réfracter la lumière pour contrebalancer les effets de l'astigmatisme. Ce type de lentille est habituellement un peu plus coûteux.

Les lentilles de contact toriques sont souvent légèrement plus lourdes à l'une des extrémités. Cette extrémité glisse vers le bas de l'œil pour assurer que la partie correctrice de la lentille couvre bien la partie adéquate de l'œil. Certaines personnes trouvent ces lentilles moins confortables que les lentilles classiques. Mais la technologie des lentilles cornéennes évolue constamment de sorte que, même si vous les avez trouvées inconfortables par le passé, vous les trouveriez peut-être plus agréables à porter aujourd'hui.

La chirurgie corrige l'astigmatisme en remodelant la surface de l'œil. Une intervention chirurgicale peut corriger en même temps la myopie et l'astigmatisme [10].

### **I.2.4 Les pathologies de la surface oculaire :**

#### **I.2.4.1 Le syndrome de Gougerot-Sjögren :**

Le syndrome de Gougerot-Sjögren, aussi appelé « syndrome sec » est une maladie chronique auto-immune affectant notamment les glandes lacrymales et salivaires. Elle est caractérisée par une association de symptômes dont la diminution des sécrétions des muqueuses et certaines atteintes viscérales.

Cette pathologie est rare puisqu'elle touche moins d'un individu sur 10 000. Elle n'est pas contagieuse. Néanmoins, les femmes semblent 10 fois plus concernées que les hommes. Elle survient généralement aux alentours de la quarantaine, parfois plus tôt entre 20 et 30 ans sous une forme plus sévère.

L'origine du syndrome de Gougerot-Sjögren est une infiltration par les cellules immunitaires (lymphocytes) au niveau de certaines muqueuses, particulièrement les glandes lacrymales et salivaires. Cependant, les raisons de cette infiltration restent à ce jour un mystère. L'hypothèse la plus probable, bien que jamais démontrée, est l'infection par un virus sur un terrain génétiquement prédisposé [12].

### **I.2.4.1.a Symptômes :**

Le diagnostic peut être difficile au début car les signes apparaissent lentement et sont très différents d'un patient à l'autre, et peu spécifiques. Son début est souvent très insidieux, si bien que le diagnostic se fait souvent plusieurs années après le début des premiers symptômes. A noter qu'un patient n'éprouve pas en général tous les symptômes de la maladie. Il peut très bien ne ressentir qu'un ou deux symptômes. L'évolution de la maladie est lente et différente selon chaque personne.

Le syndrome de Gougerot Sjögren se manifeste souvent par la triade douleur (articulaire et/ou musculaire), sécheresse (oculaire, buccale, cutanée, génitale ou bronchique) et fatigue qui sont souvent au premier plan clinique. Parfois, le signe ou le symptôme révélateur du syndrome de Gougerot Sjögren est tout autre, mais c'est beaucoup plus rare : gonflement des glandes parotides, phénomène de Raynaud ou purpura [13].

### **I.2.4.1.b Diagnostic :**

Pour établir le diagnostic, les médecins objectivent le syndrome sec au moyen de certains tests oculaire (test de Shirmer) et/ou buccal (flux salivaire). Ils peuvent procéder également à des examens de sang (présence d'anticorps anti-SSa ou anti-SSb) et, si nécessaire, à une biopsie des glandes salivaires [13].

### I.2.4.1 c Traitement et Prévention :

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est une maladie chronique d'évolution lente qui peut rester stable pendant de nombreuses années. Une surveillance régulière des patients est cependant justifiée pour prévenir les complications. Le traitement du syndrome de Gougerot Sjögren fait appel à plusieurs moyens thérapeutiques :

✓ Les règles de vie : les malades doivent apprendre à éviter les facteurs qui peuvent favoriser le syndrome sec, buccal ou oculaire tels que certains médicaments, travail long sur ordinateurs, tabac. Ils doivent avoir une hygiène bucco-dentaire parfaite car la salive à une activité anti-bactérienne.

✓ Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire ou buccale par collyres, substituts salivaires, pilocarpine...

✓ Traitement symptomatique des douleurs. Il y a plusieurs types de médicaments dont l'efficacité est variable suivant les malades : antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, corticothérapie à faibles doses.

✓ Traitement des atteintes systémiques. Dans certains cas de complications systémiques, un traitement immunosuppresseur sera prescrit. Ces médicaments ciblent l'immunité ; ce sont des molécules dont le but est de diminuer, ou de moduler, l'hyperactivité du système immunitaire, tout comme l'inflammation.

✓ Les traitements de fond (hors AMM : autorisation de mise sur le marché) : hydroxychloroquine, methotrexate associé à une petite dose de corticoïdes. Plus rarement les immunosuppresseurs sauf dans les formes avec atteinte sévère.

Les bio médicaments n'ont pas d'AMM dans le Sjögren. Dans les formes dites systémiques avec une atteinte d'organe, ou une vascularité liée à une cryoglobuline, le rituximab peut être envisagé [13].

### I.2.4.2 La sécheresse oculaire :

La sécheresse oculaire est une anomalie du film lacrymal due à un déficit en larmes ou à une évaporation trop importante des larmes, qui entraîne des lésions de la surface oculaire inter palpébrale et qui occasionne des symptômes d'inconfort oculaire. On peut la classer en deux groupes principaux :

- La sécheresse oculaire par insuffisance lacrymale : Deux causes possibles : la première, est la présence de certaines affections qui vont diminuer la sécrétion lacrymale à la source, diminuant ainsi par là même occasion, la quantité de protéines lacrymales présente au niveau de la surface oculaire. La deuxième, est la présence d'affections qui vont empêcher le bon acheminement du flux lacrymal jusqu'au sac conjonctival.
- La sécheresse oculaire par évaporation excessive, avec une fonction lacrymale normale [5].

### **I.2.4.2.a Prise en charge psychologique du patient :**

Les patients atteints de sécheresse oculaire sont souvent très inquiets sur leur avenir visuel, alors qu'ils ne sont pas menacés de cécité. Même si la souffrance est souvent permanente et très pénible, il n'y a pas d'atteinte définitive de la cornée et des structures oculaires même à très long terme.

Une kératite sèche peut, tant qu'elle n'est pas soignée, entraîner des modifications visuelles et parfois troubler la vue. Le plus souvent il s'agit de la douleur qui entraîne une difficulté visuelle, parfois ce sont des problèmes de convergence oculomotrice qui constituent un inconfort visuel important, mais aucun de ces cas n'est irréversible, même lorsqu'ils deviennent chroniques et aucune lésion n'entraîne de perte visuelle définitive.

Il est donc très important de rassurer les patients atteints de sécheresse oculaire sur leur avenir visuel. Une visite régulière chez l'ophtalmologiste est donc nécessaire afin de s'assurer que les larmes artificielles et les pommades ophtalmologiques appliquées régulièrement permettent de bien contrôler la sécheresse oculaire [5].

### **I.2.4.3 Le syndrome de Lyell :**

Le syndrome de Lyell est une nécrolyse épidermique toxique très grave, qui ressemble cliniquement à une brûlure thermique. Elle est le plus souvent de cause médicamenteuse. Le pronostic vital y est plus grave que pour le syndrome de Stevens-Johnson et son atteinte cutanée est beaucoup plus étendue [5].

#### **I.2.4.3.a Les atteintes oculaires :**

Elle compte l'apparition de :

- Conjonctivite muco-purulente (infection bactérienne) qui est l'atteinte la plus fréquente.
- Conjonctivite pseudomembraneuse.
- Complications cornéennes, telles que la sécheresse oculaire et les kératites pouvant se compliquer de néo vascularisation. La sécheresse oculaire est très sévère et induit très souvent des lésions cornéennes, et elle aggrave les conséquences des autres anomalies auxquelles elle est souvent associée (synéchies, ditrichiasis) [5].

### **I.2.4.3.b Les signes fonctionnels :**

On voit apparaître des anomalies du film lacrymal avec une sécheresse oculaire, des douleurs, une photophobie et une kératite. Ces lésions sont évolutives et peuvent altérer gravement la fonction visuelle [5].

### **I.2.4.3.c Les traitements :**

Ils sont les mêmes que pour le syndrome de Stevens-Johnson, c'est-à-dire :

- En phase aiguë : antibiothérapie et corticothérapie par voie topique sur les complications conjonctivales.
- La corticothérapie locale générale ou un traitement immunosuppresseur en fonction de la gravité, pour les récurrences oculaires purement immunologiques.
- En cas de syndrome sec oculaire, y associer des agents mouillants.
- La chirurgie :
  - ❖ Une greffe de membrane Ils sont les mêmes que pour le syndrome de Stevens-Johnson, c'est-à-dire : amniotique associée éventuellement à une greffe de cellules souches limbiques.
  - ❖ Une cure d'entropion ou de marginoplastie (remplacer la marge devenue atrophique par un lambeau cutané prélevé au voisinage), est parfois nécessaire pour restaurer l'architecture conjonctivo-palpébral [5].

### **I.2.4.4 Le syndrome de Stevens-Johnson :**

Il s'agit d'une dermatose bulleuse inflammatoire. Ce syndrome atteint les muqueuses. Il touche principalement les adultes de 20 à 40 ans. Les causes de ce syndrome sont principalement médicamenteuses [5].

### I.2.4.4.a Les signes cliniques :

Son diagnostic clinique se fait par l'apparition des symptômes suivants :

- Une éruption cutanée fugace qui prend l'aspect en certains endroits de cocardes et atteint surtout les mains, les poignets, les coudes et les genoux.
- Une atteinte des muqueuses ; les muqueuses respiratoires, qui engage le pronostic vital du malade, les muqueuses conjonctivales avec une atteinte visuelle.
- Les complications oculaires surviennent dans 50 % des cas. Elles sont très variables et de gravité différente. En phase aiguë, il y a apparition d'une conjonctivite simple ou pseudo-membraneuse fréquente.
- Des séquelles cicatricielles sous forme de fibrose sous-conjonctivale et de symblépharons sont possibles. Cette fibrose favorise le syndrome sec oculaire avec xérosis (kératinisation de la conjonctive oculaire) au stade terminal, l'entropion trichiasis (inflexion des cils vers l'œil, ce qui provoque une irritation de la cornée), la lagophthalmie (elle est une insuffisance de fermeture palpébrale). Elle provoque une exposition de la cornée et de la conjonctive et donc provoquer secondairement une kérato-conjonctivite, et la sténose (rétrécissement) des canalicules lacrymaux.
- La sécheresse oculaire est responsable de kératites pouvant se compliquer de néovaisseaux, voire de perforation.
- La fibrose conjonctivale et ses complications cornéennes peuvent apparaître plusieurs années après l'épisode initial.
- Les lésions oculaires s'aggravent à chaque récurrence, et peuvent intéresser la conjonctive isolément [5].

### I.2.4.4.b Les traitements :

Ils sont les mêmes que pour le syndrome de Lyell.

- En phase aiguë, on utilise des antibiotiques et la corticothérapie par voie topique sur complications conjonctivales.
- La corticothérapie locale générale ou un traitement immunosuppresseur en fonction de la gravité des récurrences oculaires purement immunologiques.
- En cas de syndrome sec oculaire, y associer des agents mouillants

- La chirurgie :
  - ❖ Une greffe de membrane amniotique associée éventuellement à une greffe de cellules souches limbiques.
  - ❖ Une cure d'entropion ou de marginoplastie (remplacer la marge devenue atrophique par un lambeau cutané prélevé au voisinage), est parfois nécessaire pour restaurer l'architecture conjonctivo-palpébrale [5].

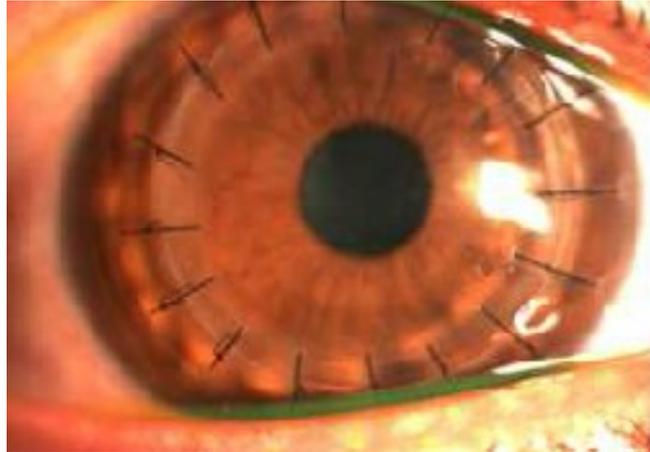
### **I.2.5 Les greffes de cornée :**

Une greffe de cornée (figure I.6), ou plus communément appelée kératoplastie, est réalisée quand une pathologie cornéenne, non traitable par des traitements conservateurs (médicaux, lentilles rigides, lasers, anneaux intra-cornéens), limite sévèrement l'acuité visuelle et/ou est la cause d'importantes douleurs.

En fonction de la pathologie cornéenne, on peut réaliser une greffe de cornée dans toute son épaisseur, il s'agit de la greffe de cornée transfixiante, ou une greffe de cornée seulement en partie, il s'agit d'une greffe de cornée lamellaire.

Il est également à noter que la greffe de cornée peut être combinée à une autre opération, comme celle de la cataracte ou à celle du glaucome. La difficulté augmente avec la complexité de l'opération et les risques sont aussi augmentés.

Les greffons utilisés sont d'origine humaine, d'un donneur décédé pour lequel les maladies transmissibles par la greffe ont été recherchées et écartées. Le but de la greffe de cornée est d'améliorer la vision. Ils sont prélevés après le décès réglementaire et rentrent dans le cas de dons d'organes [5].



**Figure I.6 : Photo d'une greffe de cornée [5].**

### **I.2.5.1 Les causes de la greffe de cornée :**

Les causes de la baisse d'acuité visuelle d'origine cornéenne peuvent être :

- Une perte de transparence, dans les cas de kératocône très évolué.
- D'œdème de cornée
- De cicatrice post-traumatique ou infectieuse, plus ou moins associée à une anomalie de forme, dans les irrégularités chez les kératocônes [5].

### **I.2.5.2 Les différents types de greffe de cornée et leurs indications :**

#### **I.2.5.2.a La greffe pré-desmétique :**

On la réalise dans les kératocônes et les atteintes stromales pures.

Dans le kératocône, la couche postérieure de la cornée (endothélium) est saine, sauf dans les cas les plus évolués. Il est à noter que l'endothélium est la couche qui est à l'origine de la plupart des cas de rejet. Il est donc normal de tenter de préserver cette couche cornéenne chez le patient opéré. Cette technique opératoire est réalisée sous anesthésie générale. On retire le stroma de l'endothélium du patient, que l'on remplace par celui du donneur, dont l'endothélium a été retiré. On suture le greffon à l'aide de fils [5].

### **I.2.5.2.b La greffe endothéliale :**

Elle est réalisée pour les atteintes endothéliales pures.

Elle consiste au remplacement exclusif de l'endothélium cornéen. La greffe endothéliale a l'avantage de préserver l'intégrité du globe oculaire, en ne nécessitant qu'une petite incision de 4 mm, améliorant plus rapidement la vision. La correction post-opératoire est faible. Les quelques fils fermant l'incision peuvent être retirés dès la fin du premier mois post-opératoire. La qualité visuelle post-opératoire est supérieure aux autres méthodes [5].

### **I.2.5.2.c La greffe transfixiante :**

Elle est réalisée dans les atteintes irréversibles stromales et endothéliales, notamment lors d'un échec d'une greffe prédescemétique ou endothéliale. Elle est la technique de greffe la plus ancienne. La cornée est coupée sur un diamètre d'environ 8 mm et sur toute l'épaisseur de la cornée. Elle est remplacée par un greffon de même diamètre ou légèrement supérieur. Les sutures sont laissées en place pendant environ une année [5].

## **I.2.6 Les plaies du globe :**

Devant un traumatisme oculaire récent, il faut distinguer 3 situations :

- Les contusions oculaires, qui ne présentent souvent pas de caractère d'urgence thérapeutique immédiate.
- Les traumatismes perforants, qui nécessitent une prise en charge d'urgence afin de réaliser la suture de la ou des plaies du globe oculaire.
- Les corps étrangers, qui sont des pathologies très fréquentes [5].

### **I.2.6.1 Les contusions du globe oculaire :**

Le patient présente des douleurs oculaires, et une baisse d'acuité visuelle, d'importance variable. On vérifie toujours que le traumatisme est strictement oculaire, et qu'il n'y a pas de lésions associées (traumatisme crânien, traumatisme facial, etc.). On compte les contusions :

**1) Du segment antérieur, qui peut toucher :**

La cornée : Une contusion légère entraîne une simple érosion superficielle (visible après instillation de fluorescéine). Elle nécessite, pour éviter une kératite microbienne par surinfection, un traitement antibiotique local par collyre et/ou pommade antibiotique pendant quelques jours.

La conjonctive : L'hémorragie sous-conjonctivale peut être isolée, mais il faut toujours devant une hémorragie conjonctivale, penser à rechercher des signes évoquant une plaie sclérale sous-jacente ou un corps étranger intra-oculaire.

La chambre antérieure : Fréquente, l'hémorragie de la chambre antérieure ou hyphéma survient immédiatement après le traumatisme. Du sang s'infiltré dans la chambre antérieure. Son évolution se fait en général spontanément vers la résorption, mais il y a un risque de récurrence hémorragique, qui pourrait infiltrer la cornée et serait irréversible.

L'iris : Qui peut se manifester par :

- Une iridodialyse, qui est une désinsertion à la base de l'iris.
- Une rupture du sphincter de l'iris.
- Une mydriase post-traumatique, associée à une diminution du réflexe photomoteur.

Le cristallin : Selon l'importance du traumatisme, et la résistance des fibres de la zonule, on peut observer :

- Une subluxation du cristallin, luxation incomplète par rupture partielle de la zonule
- Une luxation complète du cristallin dans la chambre antérieure ou dans la cavité vitréenne par rupture totale de la zonule.
- Une cataracte contusive, qui peut apparaître plusieurs mois ou années après le traumatisme oculaire.

**2) Du segment postérieur,** qui peut entraîner :

Une hémorragie intra-vitréenne : Elle évolue en général favorablement, vers la résorption spontanée.

Une déchirure rétinienne périphérique : Elle peut entraîner un décollement de la rétine, qui peut survenir à distance du traumatisme, parfois plusieurs mois après. Un traitement des

déchirures par photocoagulation au laser avant la constitution d'un décollement de rétine peut parfois en prévenir l'apparition.

Une rupture de la choroïde : Elle peut laisser une baisse d'acuité visuelle séquellaire définitive lorsqu'elle est en regard de la macula.

Une rupture du globe oculaire : Les traumatismes très violents peuvent provoquer une ou plusieurs ruptures du globe oculaire au niveau des zones de moindre résistance, comme une rupture au niveau du limbe scléro-cornéen, ou une rupture sclérale radiaire. Elle peut être révélée par une hypotonie, une hémorragie sous conjonctivale, et une hémorragie intra-vitréenne. Le pronostic, même après suture de la plaie, est très mauvais [5].

### **I.2.6.2 Les traumatismes perforants :**

Des plaies directes du globe oculaire peuvent être observées au cours d'accidents de la voie publique, d'accidents du travail ou d'accidents domestiques. Il s'agit parfois de plaies évidentes, larges, de mauvais pronostic, se compliquant très fréquemment de décollement ou d'atrophie du globe oculaire avec une cécité de rétine complète définitive. Mais parfois, il s'agit de plaies de petite taille, de meilleur pronostic :

- Des petites plaies cornéennes qui peuvent s'associer à des lésions de l'iris ou du cristallin. Par exemple la cataracte ; qui est d'apparition précoce et d'évolution rapide par plaie du cristallin.
- Des petites plaies sclérales [5].

### **I.2.6.3 Les corps étrangers :**

On distingue deux types de corps étrangers : les superficiels et les intraoculaire.

#### **1) Les corps étrangers superficiels :**

À l'examen, le corps étranger est souvent visible, qu'il soit cornéen superficiel, dans le cas des « grains de meule », qui sont très fréquents, ou qu'il soit conjonctival. Le pronostic est favorable après l'ablation, avec un traitement local antibiotique et pansement occlusif sur l'œil blessé, pendant 24 à 48 heures.

## 2) Les corps étrangers intraoculaire :

Il existe parfois un tableau évocateur :

Les circonstances de survenue peuvent être évidentes : agression par grenaille de plomb, ou elles peuvent être évocatrices : projection d'un corps étranger ferrique par un marteau lors de bricolage, ou lors du travail sur une pièce métallique.

Certains signes cliniques sont également évocateurs : la porte d'entrée est visible, souvent punctiforme, cornéenne ou sclérale, le trajet de pénétration est visible : perforation cristallinienne et/ou irienne.

Le corps étranger est parfois directement visible, sur l'iris, dans le cristallin, dans l'angle irido-cornéen, dans le vitré, ou sur la rétine.

Ces corps étrangers intraoculaire peuvent se compliquer par un corps étranger intraoculaire méconnu, mais ils peuvent également survenir même après le traitement correctement conduit d'un corps étranger diagnostiqué lors du traumatisme :

- D'une endophtalmie, qui est une complication très grave, pouvant aboutir à une cécité complète.
- D'un décollement de la rétine, de pronostic moins sévère mais réservé [5].

# CHAPITRE II

## LES SYSTEMES DE DELIVRANCE DES MEDICAMENTS OCULAIRES

### II.1 Introduction :

L'œil est un organe complexe doté d'une anatomie et d'une physiologie uniques. La structure de l'œil peut être divisée en deux parties principales : le segment antérieur et le segment postérieur (Figure I.1 chapitre I). Le segment antérieur de l'œil occupe environ un tiers tandis que la partie restante est occupée par le segment postérieur. Des tissus tels que la cornée, la conjonctive, l'humeur aqueuse, l'iris, le corps ciliaire et le cristallin constituent la partie antérieure. L'arrière de l'œil ou le segment postérieur de l'œil comprennent la sclérotique, la choroïde, l'épithélium pigmentaire rétinien, la rétine neurale, le nerf optique et l'humeur vitrée. Le segment antérieur et postérieur de l'œil est affecté par diverses maladies menaçant la vision. Les maladies affectant le segment antérieur comprennent, mais sans s'y limiter, le glaucome, la conjonctivite allergique, l'uvéite antérieure et la cataracte. Alors que la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et la rétinopathie diabétique sont les maladies les plus répandues affectant le segment postérieur de l'œil.

L'instillation topique est la voie non invasive d'administration de médicaments la plus largement préférée pour traiter les maladies affectant le segment antérieur. Les formes galéniques classiques telles que les collyres représentent 90% des formulations ophtalmiques commercialisées. La raison peut être attribuée à la facilité d'administration et à l'observance du patient [14,15]. Néanmoins, la biodisponibilité oculaire est très faible avec l'administration topique de gouttes. De nombreuses contraintes anatomiques et physiologiques telles que le renouvellement des larmes, le drainage nasolachrymal, le réflexe de clignement et les barrières oculaires statiques et dynamiques posent un défi et empêchent une pénétration oculaire plus profonde des médicaments [16]. Par conséquent, moins de 5% de la dose appliquée localement atteint les tissus oculaires plus profonds [17]. En outre, il est difficile d'obtenir une concentration de médicament thérapeutique dans les tissus oculaires du segment postérieur après l'instillation topique de collyre en raison des barrières mentionnées ci-dessus.

Le médicament peut être administré aux tissus oculaires du segment postérieur par différents modes d'administration tels que les injections intravitréennes, les injections périoculaires et l'administration systémique. Cependant, le fait que l'œil soit très petit par rapport au corps entier et la présence de barrières sanguines rétinienne; fait de l'administration systémique une approche peu pratique. L'injection intravitréenne est la voie d'administration

médicamenteuse la plus courante et la plus largement recommandée pour traiter les maladies oculaires postérieures. Cependant, la nécessité d'une ponction oculaire répétée avec des injections intravitréennes entraîne plusieurs effets secondaires tels qu'une endophtalmie, une hémorragie, un décollement de la rétine et une mauvaise tolérance du patient [18].

La délivrance trans sclérale de médicament avec la voie d'administration péri oculaire est développée comme un mode alternatif de délivrance de médicament pour les tissus oculaires postérieurs. Bien que l'administration trans sclérale soit comparativement facile, moins invasive et conforme au patient, la perméation du médicament est compromise par des barrières oculaires statiques et dynamiques. Les barrières oculaires à l'administration trans sclérale du médicament comprennent : les barrières statiques, c'est-à-dire la sclère, l'épithélium pigmentaire choroïde et rétinien (EPR), et les barrières dynamiques, c'est-à-dire le flux lymphatique dans la conjonctive et l'épiscière, et le flux sanguin dans la conjonctive et la choroïde [19,20].

Pour surmonter les barrières oculaires d'administration de médicaments et améliorer la biodisponibilité oculaire, divers systèmes d'administration de médicaments conventionnels, et aussi nouveaux, ont été développés tels que des émulsions, des pommades, des suspensions, des gels aqueux, des nanomicelles, des nanoparticules, des liposomes, des dendrimères, des implants, des lentilles de contact, des nanosuspensions, des micro-aiguilles, et des gels thermosensibles in situ pour les maladies oculaires mentionnées précédemment. Ce chapitre fournira un aperçu de divers systèmes d'administration de médicaments ophtalmiques conventionnels et nouveaux développés pour administrer des médicaments aux tissus oculaires malades pour le traitement des maladies oculaires.

### **II.2 SYSTÈMES DE DELIVRANCE DE MÉDICAMENTS OCULAIRES CONVENTIONNELS :**

L'instillation topique de gouttes dans la poche précornéenne inférieure est une voie d'administration médicamenteuse conforme aux patients et largement recommandée. Cependant, la majeure partie de la dose administrée par voie topique est perdue en raison du reflux clignotant et seulement 20% de la dose instillée sont conservés dans la poche précornéenne [21]. La concentration du médicament disponible dans la zone précornéenne agit comme une force motrice pour sa diffusion passive à travers la cornée.

Cependant, pour une administration oculaire efficace du médicament avec des gouttes oculaires, une perméation cornéenne élevée avec un temps de contact du médicament, avec la cornée, plus long est nécessaire. Plusieurs efforts ont été faits pour améliorer le temps de séjour précornéen et la pénétration cornéenne.

Pour améliorer l'iontophorèse par perméation cornéenne, des promédicaments, des agents formant des paires d'ions et des cyclodextrines sont utilisés [22, 23, 24, 25, 26]. Il existe une large gamme de produits ophtalmiques disponibles sur le marché, parmi lesquels environ 70% des prescriptions incluent des gouttes oculaires conventionnelles. Les raisons peuvent être dues à la facilité de fabrication à grande échelle, à l'acceptabilité élevée par le patient, à l'efficacité, à la stabilité et à la rentabilité du produit pharmaceutique.

### **II.2.1 Collyre liquide / solution topique :**

Les gouttes topiques sont le mode d'administration oculaire de médicaments le plus pratique, sûr, immédiatement actif, conforme au patient et non invasif. Une solution de collyre fournit une perméation de médicament après l'instillation topique de goutte, après quoi sa concentration diminue rapidement. La cinétique de la baisse de concentration du médicament peut suivre approximativement un premier ordre. Par conséquent, pour améliorer le temps de contact avec le médicament, la perméation et la biodisponibilité oculaire; divers additifs peuvent être ajoutés aux gouttes ophtalmiques topiques telles que des agents améliorant la viscosité, des agents améliorant la perméation et des cyclodextrines. Les amplificateurs de viscosité améliorent le temps de séjour précornéen et la biodisponibilité lors de l'administration topique de gouttes en augmentant la viscosité de la formulation. Des exemples d'agents améliorant la viscosité comprennent l'hydroxy méthylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, la carboxyméthylcellulose sodique, l'hydroxypropylméthylcellulose et les polyalcools [27, 28, 29].

Les améliorateurs de perméation améliorent l'absorption cornéenne en modifiant l'intégrité cornéenne. 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 perméation possibles. Le chlorure de benzalkonium, les éthers de polyoxyéthylène glycol (lauryle, stéaryle et oléyle), le sel de sodium de l'acide éthylènediaminetétraacétique, le taurocholate de sodium, les saponines et le crémophor EL sont les exemples d'agents de perméation étudiés pour améliorer l'administration oculaire [30, 31, 32].

L'ajout d'agents améliorant la perméation aux solutions oculaires améliore la biodisponibilité oculaire des médicaments, mais peu d'études ont révélé une toxicité locale avec des agents améliorant la perméation [33]. Par conséquent, des recherches sont toujours en cours pour modifier l'effet des amplificateurs de perméation et évaluer leur sécurité sur les tissus cornéens. Hornof et al ont démontré que la polycarbophile-cystéine en tant qu'excipient n'endommageait pas l'intégrité du tissu cornéen et ont suggéré qu'elle pourrait être sans danger pour les formulations oculaires [34]. Les cyclodextrines agissent comme supports pour les molécules de médicaments hydrophobes en solution aqueuse. Cela aide à délivrer des médicaments à la surface de la membrane biologique.

La membrane biologique hautement lipophile a une affinité beaucoup plus faible envers les cyclodextrines hydrophiles. Par conséquent, les cyclodextrines restent en solution aqueuse et le médicament hydrophobe est absorbé par la membrane biologique. Une biodisponibilité optimale a été obtenue pour les collyres dont la concentration en cyclodextrines était <15% [35]. D'autres applications des cyclodextrines dans la formulation de collyre ont été récemment examinées et décrites en détail ailleurs par Cholkar et al [36].

Parmi ces approches, les agents améliorant la viscosité et les cyclodextrines souffrent de l'inconvénient de la perte précornéenne. Dans le cas des agents améliorant la pénétration, il faut faire attention lors de la sélection en raison de la sensibilité élevée des tissus oculaires. Par conséquent, cela conduit au développement d'autres approches de formulations conventionnelles avec des systèmes de support inertes pour l'administration oculaire de produits thérapeutiques. Des formulations oculaires classiques telles que des émulsions, des suspensions et des pommades sont développées pour améliorer la solubilité, le temps de séjour précornéen et la biodisponibilité oculaire des médicaments.

À l'ère actuelle de la nanotechnologie, ces formulations conventionnelles conservent toujours leur place, leur importance et capturent le marché au sens large. Cependant, ces formulations sont associées à divers effets secondaires tels que l'irritation oculaire, la rougeur, l'inflammation, les interférences visuelles et les problèmes de stabilité [37]. Actuellement, des recherches sont menées pour améliorer les performances in vivo de ces systèmes porteurs et pour minimiser leurs effets secondaires [38].

Plusieurs tentatives sont également en cours pour administrer des médicaments aux tissus oculaires postérieurs avec des formulations conventionnelles. Dans les paragraphes suivants, nous avons tenté de décrire les efforts récents réalisés pour améliorer les performances in vivo de la formulation oculaire conventionnelle et réduire leurs effets secondaires.

### **II.2.2.Emulsions :**

Une approche de formulation à base d'émulsion offre un avantage pour améliorer à la fois la solubilité et la biodisponibilité des médicaments. Il existe deux types d'émulsions qui sont exploitées commercialement comme véhicules pour principes actifs: les systèmes d'émulsion huile dans l'eau (h / e) et eau dans l'huile (e/ h) [39]. Pour l'administration de médicaments ophtalmiques, l'émulsion (h / e) est courante et largement préférée par rapport au système (e / h). Les raisons incluent le fait qu'il ait moins d'irritation et une meilleure tolérance oculaire de l'émulsion (h / e).

Restasis <sup>TM</sup>, Refresh Endura® (une émulsion non médicamenteuse pour la lubrification des yeux) et AzaSite® sont les exemples d'émulsions oculaires actuellement commercialisées aux États-Unis. Plusieurs études ont démontré l'applicabilité des émulsions à l'amélioration du temps de séjour précornéen, à la perméation cornéenne du médicament, à la libération prolongée du médicament et à l'amélioration de la biodisponibilité oculaire [40].

Dans une étude récente, Tajika et al [41] ont démontré une amélioration de l'activité anti-inflammatoire du dérivé de prednisolone, 0,05% de difluprednate, avec une émulsion comme véhicule. Les résultats ont confirmé que dans l'œil de lapin, l'émulsion pouvait délivrer le médicament aux tissus oculaires antérieurs avec une petite quantité de médicament atteignant les tissus postérieurs après une instillation topique unique et multiple. Cette étude suggère l'émulsion de difluprednate comme candidat potentiel pour le traitement des inflammations oculaires antérieures.

Les émulsions avec des additifs lipidiques tels que la lécithine de soja, la stéarylamine ont été évaluées comme systèmes de support pour l'azithromycine afin de démontrer une meilleure performance oculaire et une meilleure biodisponibilité [42]. Une étude comparative entre la solution d'azithromycine et l'émulsion à différentes doses (3, 5 et 10 mg/mL d'azithromycine) a été étudiée pour les caractéristiques d'élimination des larmes. Des études in vivo ont été menées chez des lapins sous administration topique de gouttes. L'émulsion, non seulement observée comme se comportant comme un véhicule pour l'azithromycine, mais également

ralentie la libération du médicament, améliore sa stabilité chimique et son temps de séjour précornéen. De plus, la formulation de l'émulsion a amélioré la stabilité chimique ( $t_{1/2}$ ) de l'azithromycine à pH 5,0 et 7,0 par rapport aux solutions aqueuses. Dans l'ensemble, les résultats suggèrent que l'émulsion lipidique pourrait être un véhicule prometteur pour l'administration oculaire de médicaments.

De même, une autre approche innovatrice consiste à dériver des principes actifs (PA) et à améliorer leur biodisponibilité oculaire avec une émulsion comme système de support. Cette stratégie peut aider à réduire l'irritation oculaire et à améliorer l'effet du PA. Pour tester cette hypothèse, Shen et al [38] ont tenté d'améliorer la biocompatibilité de l'émulsion pour le flurbiprofène. Dans cette étude, un dérivé du flurbiprofène, le flurbiprofèneaxétil, avec de l'huile de ricin et la tween-80 a été utilisé pour préparer l'émulsion [43]. Des études *in vivo* ont été menées chez des lapins albinos néo-zélandais mâles avec une instillation topique en goutte. Les études pharmacocinétiques sur l'humeur aqueuse ont montré que l'émulsion, avec un rapport massique entre l'huile de ricin et la-Tween-80 de 0,5 : 0,4, était meilleure par rapport aux autres formulations et solutions d'émulsion. Cette émulsion a transloqué des concentrations élevées de médicament dans l'humeur aqueuse, après l'administration topique de gouttes, par rapport à 0,03% de flurbiprofène sodique collyre.

Plusieurs chercheurs ont introduit des polymères mucoadhésifs tels que le chitosane et l'éther d'hydroxypropylméthylcellulose pour le revêtement en émulsion. Des études ont conclu que le revêtement de surface de chitosane améliore le temps de séjour précornéen du PA et donc la biodisponibilité oculaire. Une émulsion (h / e) chargée d'indométacine a été préparée en utilisant de l'huile de ricin et du polysorbate-80 et l'émulsion résultante a été revêtue en surface par du chitosane [44]. Une étude comparative *in vivo* pour les émulsions d'indométacine enrobées de chitosane et non enrobées a été menée chez des lapins albinos mâles avec une instillation topique en goutte. L'étude pharmacocinétique du liquide lacrymal a montré que le revêtement de surface de l'émulsion avec du chitosane améliore le temps de séjour moyen de l'émulsion et également la demi-vie de 1,5 et 1,8 fois, respectivement par rapport à l'émulsion non enrobée. Les concentrations d'indométacine ont été quantifiées dans la cornée, la conjonctive et l'humeur aqueuse, après 1 h d'instillation de l'émulsion. Les concentrations d'indométacine avec système d'émulsion se sont révélées environ 5,3 à 8,2 fois plus élevées dans la cornée que dans la conjonctive et l'humeur aqueuse.

### II.2.3 Suspensions :

Les suspensions sont une autre classe de systèmes de support de médicaments topiques oculaires non invasifs. 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. En d'autres termes, le système de solvant porteur est une solution saturée de PA. Les particules de suspension le retiennent dans la poche précornéenne et améliorent ainsi le temps de contact avec le médicament 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. Des particules de plus petite taille reconstituent le médicament absorbé dans les tissus oculaires de la poche précornéenne. D'autre part, une plus grande taille de particule aide à retenir les particules plus longtemps et à ralentir la dissolution du médicament [45]. Ainsi, une taille de particule optimale devrait entraîner une activité médicamenteuse optimale. Plusieurs formulations de suspension sont commercialisées dans le monde pour traiter les infections bactériennes oculaires.

La suspension TobraDex® est l'un des produits commerciaux largement recommandés pour les sujets répondant à un traitement par stéroïdes. TobraDex® est un produit d'association d'antibiotique, de tobramycine (0,3%) et de stéroïde, dexaméthasone (0,1%). L'inconvénient majeur de ce produit commercial est une viscosité élevée. Récemment, Scoper et al [46] ont tenté de réduire la viscosité de TobraDex® et d'améliorer sa pharmacocinétique in vivo ainsi que son activité bactéricide. La raison d'être du développement de cette formulation était d'améliorer les caractéristiques de la formulation en suspension telles que la qualité, la cinétique du film lacrymal et la perméation tissulaire. La nouvelle suspension (TobraDex ST®) se compose de tobramycine (0,3%) et de stéroïde, dexaméthasone (0,05%).

Les études de sédimentation en suspension ont montré que la nouvelle formulation avait une sédimentation très faible en 24 h (3%) par rapport au Tobra-Dex® commercialisé (66%). Les études de distribution oculaire ont montré des concentrations tissulaires plus élevées de dexaméthasone et de tobramycine chez les lapins traités par TobraDex ST® par rapport à Tobra-Dex®. La nouvelle formulation de suspension s'est avérée plus efficace que TobraDex® contre *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*. Des études cliniques chez des sujets humains ont montré des concentrations élevées de dexaméthasone dans l'humeur aqueuse par rapport à TobraDex®. Ces résultats suggèrent que la nouvelle formulation de suspension constitue une alternative à la suspension commercialisée. En effet,

la nouvelle suspension possède de meilleures caractéristiques de formulation, pharmacocinétique, caractéristiques bactéricides et observance du patient que la suspension TobraDex® commercialisée.

### II.2.4. Onguents :

Les pommades ophtalmiques sont une autre classe de systèmes de support développés pour une application topique. La pommade oculaire comprend un mélange d'hydrocarbure semi-solide et solide (paraffine) 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 [47].

La vancomycine HCl (VCM) est un antibiotique glycopeptidique avec une excellente activité contre les bactéries aérobies et anaérobies à Gram positif et le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline et aux céphèmes (SARM). Malgré une meilleure activité du VCM, aucune formulation topique appropriée n'était disponible sur le marché. Une meilleure perméabilité du tissu oculaire du VCM n'était pas attendue dans un œil normal, mais peu d'effets cliniques de la solution de VCM ont été signalés dans le traitement des maladies oculaires. La raison des effets observés a été supposée être la rupture du système de barrière oculaire, ce qui pourrait avoir amélioré la perméation du médicament.

Fukuda et al [48] ont étudié la dynamique intraoculaire des pommades ophtalmiques au chlorhydrate de vancomycine chez le lapin. Ainsi, les auteurs ont tenté de démontrer la dynamique oculaire de la pommade ophtalmique VCM (TN-011) avec des indications limitées aux infections extraoculaires à SARM. La concentration minimale inhibitrice de croissance pour traiter les infections bactériennes à SARM était de 1,56 µg/g. Des études *in vivo* ont été menées chez des lapins [groupe normal contre *Bacillus subtilis* (BS)].

Le groupe BS a été développé dans la cornée en injectant une solution de BS dans la partie centrale du parenchyme. Le traitement a été administré par une pommade oculaire topique (1% de VCM) à des yeux de lapin normaux et du groupe BS. Dans le groupe normal, après 15 min, la concentration de VCM dans la cornée de  $12,04 \pm 4,73$  µg / g a été atteinte à 30 min qui a été diminuée à  $0,49 \pm 0,97$  µg / g à 120 min. D'autre part, les concentrations de VCM dans la cornée du groupe BS étaient de  $25,60 \pm 11,01$  µg / g après 15 min et de  $3,68 \pm 1,38$  µg / g après 240 min d'administration. Les concentrations de VCM ont été maintenues au-dessus des

niveaux de CMI, dans le groupe BS induit par une infection par SARM, un bénéfice considérable pour les patients du TN-011 est attendu.

Dans une autre étude d'Eguchi et al [49], quatre pommades différentes de vancomycine avec des concentrations variables (0,03%, 0,10%, 0,30% et 1,00%) ont été préparées dans des mélanges 1: 4 de paraffine liquide et de vaseline. L'efficacité des formulations a été évaluée dans un modèle de lapin de kératite à SARM après application topique. Il a été observé qu'à de faibles concentrations de médicament, c'est-à-dire 0,03% et 0,10%, de nombreux infiltrats ont été trouvés dans les cornées avec abcès. D'autre part, les animaux traités avec une formulation à 0,3% n'ont montré aucune récurrence de kératite dans aucun œil sur une période d'étude de 14 jours. Par conséquent, une pommade à la vancomycine à 0,3% a été suggérée comme étant adéquate et efficace pour résoudre la kératite cornéenne à SARM.

Bien que des efforts considérables soient déployés dans la recherche pour améliorer l'efficacité, il existe encore un besoin de surmonter certains inconvénients associés aux formulations conventionnelles. Les formulations mentionnées ci-dessus: émulsion, suspension et pommade sont connues pour provoquer des effets indésirables oculaires tels qu'une irritation, une rougeur des yeux et une interférence avec la vision. En outre, l'administration chronique peut augmenter la disponibilité systémique du PA, ce qui peut entraîner de graves complications systémiques [50, 51, 52]. Les formulations avec des conservateurs induisent également des réactions indésirables lors de l'absorption systémique [53,54]. Par conséquent, pour surmonter les effets indésirables basés sur la formulation et pour délivrer des quantités thérapeutiques de médicament dans les tissus oculaires, la recherche se concentre maintenant sur l'exploration et le développement d'autres stratégies innovatrices d'administration oculaires de médicaments. Dans les paragraphes suivants, nous avons discuté des développements récents réalisés dans la nanotechnologie et les dispositifs à libération contrôlée au cours de la dernière décennie pour améliorer l'administration oculaire de médicaments.

### **II.2.5. Gels ophtalmiques :**

Les gels ophtalmiques s'inscrivent dans la même lignée que les gouttes visqueuses et les 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, avec les mouvements oculaires, ils vont recouvrir entièrement la surface.

En raison de leur haute viscosité, contrairement aux suspensions, il n'y a pas besoin d'agiter la préparation pour homogénéiser la dose. Des gels ophtalmiques de loteprednol 0,5 % (Lotemax ®) ont été commercialisés pour réduire les douleurs postopératoires. Peu de gels toutefois ont été commercialisés pour leur permettre de prouver leur efficacité clinique, mais on suppose que cette formulation serait capable de prolonger la libération d'une dose quantifiable de loteprednol sur 24 heures [55].

### II.3 NOUVEAUX SYSTÈMES DE DELIVRANCE OCULAIRE DE MÉDICAMENTS :

#### II.3.1 Administration de médicaments oculaires basée sur la nanotechnologie :

Au cours des dernières décennies, de nombreuses approches ont été utilisées pour le traitement des maladies oculaires. 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. Des systèmes basés sur la nanotechnologie avec une taille de particule appropriée peuvent être conçus pour assurer une faible irritation, une biodisponibilité adéquate et la compatibilité des tissus oculaires. Plusieurs nanotransporteurs, tels que les nanoparticules, les nanosuspensions, les liposomes, les nanomicelles et les dendrimères ont été développés pour l'administration oculaire de médicaments (figure II.1). Certains d'entre eux ont montré des résultats prometteurs pour améliorer la biodisponibilité oculaire.

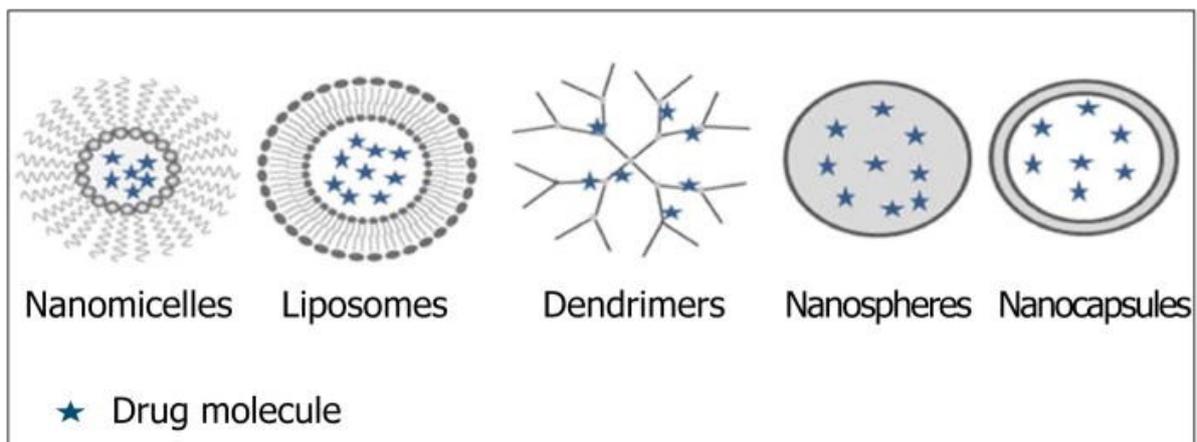


Figure II.1 : Nano vecteurs pour l'administration oculaire des médicaments [56].

##### II.3.1.1 Nanomicelles :

Les nanomicelles sont les systèmes de support les plus couramment utilisés pour formuler des agents thérapeutiques dans des solutions aqueuses claires. En général, ces nanomicelles sont

constituées de molécules amphiphiles. Ces molécules peuvent être de nature tensioactive ou polymérique. Récemment, Cholkar et al [57] ont examiné en détail les barrières oculaires et l'application de la technologie basée sur les nanomicelles dans l'administration oculaire de médicaments.

Actuellement, un intérêt considérable est manifesté pour le développement d'une technologie basée sur une formulation nanomicellaire pour l'administration oculaire de médicaments. Les raisons peuvent être attribuées à leur capacité élevée d'encapsulation de médicaments, de leur facilité de préparation, 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. Jusqu'à présent, plusieurs études de preuves de concept ont été menées pour étudier l'applicabilité des nanomicelles à l'administration oculaire de médicaments. Par exemple, Civiale et al [58] ont développé des nanomicelles chargées de dexaméthasone en employant des copolymères de polyhydroxyéthylaspartamide [PHEAC (16)] et de PHEAC pégylé (16) pour la délivrance du segment antérieur. Les profils temporels de concentration de dexaméthasone in vivo ont été étudiés et déterminés chez des lapins avec un prélèvement d'humeur aqueuse. Les résultats ont montré que les micelles de PHEA chargées de dexaméthasone ont une biodisponibilité oculaire plus élevée que la suspension de dexaméthasone.

Dans une étude, Liaw et al [59] ont tenté de délivrer des gènes par administration topique en goutte à la cornée. Un copolymère poly (oxyde d'éthylène) -poly (oxyde de propylène) -poly (oxyde d'éthylène) (PEO-PPO-PEO) a été utilisé pour développer des micelles en tant que véhicule pour la délivrance de gène. Ce système polymère a transféré efficacement l'ADN plasmidique avec le gène Lac Z dans les tissus oculaires de lapin et de souris. Les résultats étaient prometteurs et indiquaient l'application potentielle de copolymères dans le transfert d'ADN. D'autres études ont été menées avec le copolymère pour délivrer deux promoteurs spécifiques de la cornée, à savoir la kératine 12 (K12) et le kératocan.

Plusieurs tentatives sont également faites pour utiliser des nanomicelles pour la délivrance oculaire postérieure du médicament. Récemment, les auteurs ont fait un pas important pour administrer des médicaments thérapeutiques aux tissus oculaires postérieurs à l'aide de gouttes topiques de formulations nanomicellaires mixtes. Pour étayer l'hypothèse selon

laquelle les nanomicelles peuvent délivrer le médicament aux tissus oculaires postérieurs, des études *in vivo* ont été menées chez des lapins à l'aide de nanomicelles chargées de voclosporine [57]. Les formulations de nanomicelles étaient capables de traverser efficacement les tissus oculaires et de délivrer le médicament à l'arrière des tissus oculaires. Il a été démontré que les nouvelles formulations nanomicellaires mixtes étaient bien tolérées et induisaient une irritation nettement faible que Restasis®.

La recherche oculaire se concentre actuellement sur la délivrance non invasive de niveaux thérapeutiques de médicaments aux segments oculaires antérieurs et postérieurs. L'avènement de la technologie nanomicellaire pour administrer des médicaments par voie non invasive, la goutte topique, gagne en intérêt. En raison de leur taille extrêmement petite et de leur couronne hydrophile, les nanomicelles peuvent être conservées dans la circulation systémique plus longtemps et s'accumuler au niveau du tissu malade via l'effet EPR (enhanced permeability and retention effect). Ainsi, l'accumulation de médicament non spécifique dans les tissus normaux peut être minimisée. Une sélection appropriée du surfactant / polymère et de la technique d'ingénierie peut aider à l'administration de médicaments aux segments oculaires antérieurs et postérieurs [60].

### **II.3.1.2 Nanoparticules :**

Les nanoparticules sont des supports colloïdaux avec une gamme de taille de 10 à 1000 nm. Pour l'administration ophtalmique, les nanoparticules sont généralement composées de lipides, de protéines, de polymères naturels ou synthétiques tels que l'albumine, l'alginate de sodium, le chitosane, le poly (lactide-co-glycolide) (PLGA), l'acide polylactique (PLA) et la polycaprolactone. Les nanoparticules chargées de médicaments peuvent être des nanocapsules ou des nanosphères (figure II.1). Dans les nanocapsules, le médicament est enfermé à l'intérieur de la coque polymère tandis que dans les nanosphères; le médicament est uniformément distribué dans toute la matrice polymère. Au cours des dernières décennies, les nanoparticules ont attiré l'attention pour l'administration oculaire de médicaments et plusieurs chercheurs ont tenté de développer des nanoparticules chargées de médicaments pour l'administration aux tissus oculaires antérieurs et postérieurs (tableau 1) [61, 62, 63, 64, 65, 66, 67,68, 69, 70].

**Tableau 1 : Résumé des développements récents concernant les nanoparticules comme vecteurs de médicaments oculaires [61, 62, 63, 64, 65, 66, 67,68, 69, 70].**

Médicament	Polymère	Caractéristiques
<b>Carboplatine</b>	CH, AS	Les NP chargées en carboplatine ont démontré une activité antiproliférative élevée et soutenue dans une lignée cellulaire de rétinoblastome (Y-79), avec une CI50 de 0,56 et 0,004 µg / mL pour les NP chargées en carboplatine libre et en carboplatine, respectivement [61]
<b>5-FU</b>	CH, AS	Les nanoparticules de AS-CH revêtues de CH (NP CH-AS-CH) chargées de 5-FU ont montré une concentration significativement plus élevée de 5-FU dans l'humeur aqueuse par rapport aux NP chargées de AS-CH 5-FU et à la solution de 5-FU. La Cmax la plus élevée a été obtenue dans le cas des NP CH-AS-CH (24,67 µg / mL) par rapport à la solution 5-FU (6,14 µg / mL) [62]
<b>Sparfloxacin</b>	PLGA	Après application topique, les nanoparticules chargées de sparfloxacin ont été retenues pendant une durée plus longue sur la surface cornéenne par rapport à une solution aqueuse, qui a été drainée rapidement de la surface cornéenne. En outre, des études de libération in vitro ont révélé une libération prolongée de sparfloxacin [63]
<b>TB</b>	AS	Les nanoparticules chargées de TB ont permis de prolonger la libération du médicament sur une période de 8 h après l'instillation topique chez des lapins albinos [64]
<b>Levofloxacin</b>	PLGA	Les nanosuspensions ont été conservées plus longtemps à la surface des yeux de lapin et drainées lentement par rapport à la formulation commercialisée. Les résultats d'une étude de perméation transcornéenne ex-vivo sur la cornée de chèvre excisée ont révélé que la lévofloxacin de la formulation commercialisée était imprégnée à 36,9% en 4 h tandis que la lévofloxacin des nanoparticules PLGA était imprégnée à 47,43% en 4 h à travers la cornée [65]
<b>DS</b>	PLGA	Une libération prolongée de DS a été observée à partir des nanoparticules dans des conditions in vitro. La formulation de nanoparticules de polymère développée n'a pas été irritante pour la cornée, l'iris et la conjonctive pendant plus que 24 h après l'application [66]
<b>Pilocarpine</b>	PLGA	Les études de myosis in vivo ont montré que la durée de la réponse miotique augmentait de 40% pour les nanoparticules par rapport aux collyres [67]
<b>Gatifloxacin/ Prednisolone</b>	Eudragit RS 100 et RL 100, enrobé par l'acide hyaluronique	Les études de libération in vitro ont révélé une libération prolongée du médicament par rapport aux médicaments libres sans effet d'éclatement La formulation de nanoparticules a montré une meilleure biodisponibilité de la gatifloxacin dans l'œil du lapin avec une augmentation de 1,76 fois la Cmax de la gatifloxacin dans l'humeur aqueuse par rapport aux gouttes ophtalmiques [68]
<b>Cloricromene (AD6)</b>	Eudragit	La nanosuspension a amélioré la stabilité du médicament ester pendant plusieurs mois par rapport à une solution aqueuse AD6 [69]
<b>Tartrate de brimonidine</b>	Eudragit RS 100Eudragit RL 100	L'AUC (ΔIOP en fonction du temps) pour les formulations de nanoparticules sélectionnées était environ sept fois plus élevée que celle des formulations de collyre dans l'œil de lapin [70]

CH: Chitosane; AS: alginate de Sodium; 5-FU: 5-Fluorouracil; PLGA: Poly (lactide-co-glycolide); IOP: pression intraoculaire; AUC: Aire sous la courbe; TB: tartrate de Brimonidine; DS: Diclofenac de sodium.

Les nanoparticules représentent un candidat prometteur pour l'administration oculaire de médicaments en raison de leur petite taille conduisant à une faible irritation et à une propriété de libération prolongée évitant une administration fréquente. Cependant, comme les solutions aqueuses, les nanoparticules peuvent être éliminées rapidement de la poche précornéenne. Par conséquent, pour une administration topique, des nanoparticules avec des propriétés mucoadhésives ont été développées pour améliorer le temps de séjour précornéen [71]. Le polyéthylène glycol (PEG), le chitosane et l'acide hyaluronique sont couramment utilisés pour améliorer le temps de séjour précornéen des nanoparticules.

Le revêtement de chitosane est le plus largement exploré pour améliorer la résidence précornéenne des nanoparticules. Le chitosane est chargé positivement et par conséquent, il se lie à la surface cornéenne chargée négativement et améliore ainsi la résidence précornéenne et diminue la clairance. Par exemple, les nanoparticules de chitosane / lécithine chargées de natamycine présentaient une biodisponibilité oculaire élevée à une dose et une fréquence de dosage réduites dans l'œil de lapin par rapport à la suspension commercialisée [72].

Les nanoparticules ont également été employées avec succès comme stratégie alternative pour l'administration de médicaments à long terme aux tissus oculaires du segment postérieur. Pour la délivrance du segment postérieur, la disposition des nanoparticules dépend de la taille et des propriétés de surface [73, 74].

### **II.3.1.3 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 précornéen et l'amélioration de la biodisponibilité oculaire des médicaments qui sont insolubles dans le liquide lacrymal [75]. L'efficacité des nanosuspensions dans l'amélioration de la biodisponibilité oculaire des glucocorticoïdes a été démontrée dans plusieurs études de recherche.

Les glucocorticoïdes tels que la prednisolone, la dexaméthasone et l'hydrocortisone sont largement recommandés pour le traitement des affections inflammatoires affectant les tissus oculaires du segment antérieur. Le traitement actuel avec ces médicaments nécessite une administration fréquente à des doses plus élevées qui induisent la formation de cataracte, le glaucome et endommagent le nerf optique. Des efforts ont été faits pour améliorer la biodisponibilité oculaire des glucocorticoïdes en les formulant sous forme de nanosuspensions.

Par exemple, Kassem et al ont comparé la biodisponibilité oculaire de divers glucocorticoïdes (prednisolone, dexaméthasone et hydrocortisone) à partir de nanosuspensions, de solutions et de suspensions microcristallines. Une absorption plus élevée du médicament et des effets médicamenteux plus intenses ont été observés pour tous les stéroïdes sous forme de nanosuspensions par rapport aux solutions [76].

Dans une autre étude, Ali et al ont comparé la biodisponibilité oculaire de nanosuspensions d'hydrocortisone (Hc) préparées par précipitation et méthode de broyage avec une solution de Hc chez des lapins après instillation topique. Une action médicamenteuse soutenue qui a été représentée en termes de changements de pression intraoculaire a été maintenue jusqu'à 9 h pour les nanosuspensions par rapport à 5 h pour la solution médicamenteuse. D'après les résultats des études de recherche ci-dessus, il peut être conclu que les nanosuspensions pourraient être un système d'administration de médicaments ophtalmiques efficace pour l'administration de médicaments peu solubles. De plus, la nanosuspension peut également être incorporée dans des hydrogels ou des inserts oculaires pour obtenir une libération prolongée de médicament pendant une période de temps stipulée [77].

### **II.3.1.4 Liposomes :**

Les liposomes sont des vésicules lipidiques avec une ou plusieurs bicouches phospholipidiques renfermant un noyau aqueux (figure II.1). La taille des liposomes varie généralement de 0,08 à 10,00  $\mu\text{m}$  et en fonction de la taille et des bicouches phospholipidiques, les liposomes peuvent être classés comme de petites vésicules unilamellaires (10 à 100 nm), de grandes vésicules unilamellaires (100 à 300 nm) et des vésicules multilamellaires (qui contient plus d'une bicouche) [78]. Pour les applications ophtalmiques, les liposomes représentent des systèmes d'administration idéaux en raison de leur excellente biocompatibilité, de leur structure semblable à une membrane cellulaire et de

leur capacité à encapsuler des médicaments à la fois hydrophiles et hydrophobes. Les liposomes ont démontré une bonne efficacité pour la délivrance oculaire des segments antérieur et postérieur dans plusieurs études de recherche. Les progrès récents dans l'administration de médicaments liposomaux oculaires sont résumés dans le tableau 2 [79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88].

**Tableau 2 : Progrès récents dans l'administration oculaire de médicaments par liposomes** [79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88].

<b>Médicament</b>	<b>Type de liposomes</b>	<b>Résultat</b>
<b>Acetazolamide</b>	Multilamellaire, unilamellaire	Les liposomes multilamellaires ont produit une baisse plus significative de la PIO par rapport aux liposomes REV [79]
<b>Ciprofloxacine</b>	Multilamellaire	Le temps de séjour moyen de la ciprofloxacine était trois fois plus élevé pour les liposomes recouverts de CS (3,85 h) par rapport aux gouttes ophtalmiques Ciprocine® disponibles dans le commerce (1,39 h) [80]
<b>Cytochrome C</b>	Multilamellaire	Les liposomes lyophilisés chargés de cytochrome C ont montré une efficacité significative pour retarder l'apparition et la progression de la formation de la cataracte dans l'œil du rat [81]
<b>VIP</b>	Liposomes pégylés	Après injection intravitréenne, la concentration de VIP dans les liquides oculaires était 15 fois plus élevée pour la formulation liposomale ( $155 \pm 65$ ng / mL) que pour la solution ( $10 \pm 1$ ng / mL), à 24 h [82]
<b>Coumarine-6</b>	Multilamellaire	Après administration topique chez la souris, l'intensité de la coumarine-6 dans la rétine était beaucoup plus élevée avec les liposomes modifiés par PLL [83]
<b>Bevacizumab (Avastin)</b>	Multilamellaire	La concentration vitréenne de bevacizumab après 42 jours d'administration était de 16 et 3,3 $\mu$ g / mL dans les yeux pour le bevacizumab liposomal et non liposomal, respectivement. L'AUC (conc vs temps) du bevacizumab liposomal était 1,5 fois plus élevée que celle du bevacizumab non liposomal [84]
<b>Sonde de fluorescence (coumarine-6)</b>	Liposomes submicroniques (ssLips) et multilamellaires	Après instillation topique de liposomes de taille submicronique (ssLips), le médicament a été administré aux tissus oculaires du segment postérieur, y compris la rétine [85]
<b>Fluconazole</b>	Liposomes submicroniques (ssLips) et multilamellaires	L'activité antifongique du fluconazole en formulation liposomale était meilleure que celle de la solution de fluconazole [86]
<b>Edaravone</b>	Liposomes submicroniques	L'administration topique de ssLips chargées d'edaravone a protégé la rétine contre un dysfonctionnement induit par la lumière chez la souris alors qu'aucune protection marquée n'a été trouvée dans le groupe traité par l'edaravone libre [87]

<b>Diclofenac</b>	Multilamellaire	L'administration topique de liposomes modifiés PVA-R chargés de diclofénac conduit à une amélioration de la délivrance rétinienne dans l'œil du lapin. La concentration de diclofénac dans la rétine-choroïde a été augmentée de 1,8 fois en cas de liposome modifié PVA-R chargé de médicament par rapport à celle de la solution de diclofénac [88]
-------------------	-----------------	---

REV: évaporation en phase inverse; PLL: poly-L-lysine; VIP: peptide intestinal vasoactif; PVA: alcool polyvinylique; PIO: pression intraoculaire; AUC: Aire sous la courbe.

Les liposomes chargés positivement, c'est-à-dire les liposomes cationiques, ont présenté une meilleure efficacité dans la délivrance oculaire que les liposomes chargés négativement et neutres en raison de la liaison avec des charges négatives de la surface cornéenne. Le bromure de didodécyltriméthylammonium, la stéarylamine et le chlorure de N- [1- (2,3-dioléoyloxy) propyl] -N, N, N-triméthylammonium sont couramment utilisés pour fabriquer des liposomes cationiques [89].

Pour la délivrance du segment postérieur, le développement des liposomes est plus axé sur l'amélioration de la demi-vie du médicament en diminuant la clairance de l'humeur vitreuse, en protégeant les molécules labiles telles que les peptides et les oligonucléotides de la dégradation et en assurant une libération prolongée du médicament [18, 90, 91]. Par exemple, la demi-vie vitréenne du fluconazole dans l'œil du lapin a été augmentée de 3,08 à 23,40 h après sa formulation en liposomes [91].

Plusieurs formulations liposomales pour l'administration oculaire de médicaments sont exploitées, peu sont au stade des études précliniques et cliniques et peu sont disponibles dans le commerce. Visudyne® et Tearsagain® sont les exemples de formulations liposomales disponibles dans le commerce pour le traitement des maladies oculaires. Visudyne® est une formulation liposomale contenant un photosensibilisateur, une vertéporfine. Il est utilisé en thérapie photodynamique pour la néovascularisation choroïdienne sous-fovéale dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge, l'histoplasmose oculaire présumée et la myopie pathologique [92].

Tearsagain® est un spray de liposomes phospholipidiques approuvé pour le traitement du syndrome de l'œil sec. Dans les études cliniques, ce spray liposomal a démontré des avantages significatifs par rapport au gel oculaire contenant des triglycérides et à une solution saline équilibrée [93,94].

### II.3.1.5 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. Le groupe fonctionnel terminal peut être utilisé pour conjuguer des fractions de ciblage [95]. 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 [17, 96, 97]. Les dendrimères poly (amidoamine) (PAMAM) sont largement utilisés dans l'administration oculaire de médicaments [96]. Vandamme et al [98] ont démontré l'application des dendrimères PAMAM comme véhicules ophtalmiques pour la délivrance de nitrate de pilocarpine et de tropicamide, pour l'activité miotique et mydriatique. Le temps de séjour oculaire moyen était significativement plus élevé dans le cas des solutions PAMAM et 0,2% p / v de solution de Carbopol par rapport à la solution saline. Par conséquent, l'utilisation de dendrimères pourrait être une autre option pour augmenter le temps de séjour oculaire améliorant la biodisponibilité oculaire et l'obtention de meilleurs résultats thérapeutiques. Par exemple, les dendrimères PAMAM, lorsqu'ils sont co-administrés avec du nitrate de pilocarpine et du tropicamide, ont montré une activité miotique et mydriatique plus élevée chez les lapins albinos [98].

Afin d'éviter la formation de tissu cicatriciel après une chirurgie de filtration du glaucome, des conjugués de dendrimères PAMAM modifiés avec de la glucosamine (DG) et du 6-sulfate de glucosamine (DGS) ont été synthétisés pour exercer des activités immunomodulatrices et anti-angiogéniques, respectivement. L'administration sous-conjonctivale de ces conjugués modifiés dans un modèle de lapin de chirurgie de filtration du glaucome a montré une inhibition significative des réponses pro-inflammatoires et pro-angiogéniques et par conséquent réduit la formation de tissu cicatriciel. Les résultats obtenus à partir de l'expérience ont indiqué que l'administration oculaire de DG et de DGS pourrait être efficace

et sûre dans la pratique clinique pour éviter la formation de tissu cicatriciel après la chirurgie de filtration du glaucome [99].

### II.3.2 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 d'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 [100]. Plusieurs polymères thermogélifiants ont été rapportés pour la délivrance oculaire, qui comprennent des poloxamères, des copolymères multiblocs constitués de polycaprolactone, de polyéthylèneglycol, de poly (lactide), de poly (glycolide), de poly (N-isopropylacrylamide) et de chitosane. 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 [100,101]. Pour l'administration de médicaments, 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. Gao et al [102] ont évalué l'adéquation du gel thermosensible fait de polymère tribloc PLGA-PEG-PLGA (poly-(acide DL-lactique acide co-glycolique) -polyéthylèneglycol-poly- (DL-acide lactique acide co-glycolique) comme vecteur de délivrance oculaire pour l'acétate de dexaméthasone (DXA). Après administration topique chez le lapin, l'augmentation de la C<sub>max</sub> et de l'ASC (l'aire sous la courbe) était d'environ 7,00 et 7,98 fois pour le gel in situ PLGA-PEG-PLGA par rapport aux collyres en solution. Ces résultats suggèrent le potentiel de la solution de formation de gel thermosensible PLGA-PEG-PLGA dans l'amélioration de la biodisponibilité oculaire.

Rieke et al ont signalé l'applicabilité de ReGel™ (copolymère tribloc biodégradable et thermosensible constitué de PLGA et de PEG), en fournissant une libération prolongée d'une grande molécule d'ovalbumine dans la choroïde et la rétine après administration sous-conjonctivale dans l'œil du rat [103]. Les concentrations d'ovalbumine étaient maintenues à

des niveaux mesurables dans la sclérotique, la choroïde et la rétine des rats sur une période de 14 jours. Ces résultats suggèrent la faisabilité d'un système de gel thermodurcissable pour fournir une administration soutenue de macromolécules aux tissus oculaires du segment postérieur tels que la choroïde et la rétine. Des hydrogels réticulé de diacrylate de (N-isopropylacrylamide) (PNIPAAm) -poly (éthylène glycol) ont également été synthétisés pour une libération prolongée de macromolécules telles que l'albumine sérique bovine (BSA) et l'immunoglobuline G (IgG) [104]. Le système de gel a fourni près de 3 semaines de libération soutenue de BSA dans des conditions *in vitro*.

Les résultats des études de recherche montrent clairement les avantages des gels thermosensibles pour fournir une libération prolongée du médicament, prolonger le temps de contact des médicaments avec la cornée, réduire la fréquence des applications, réduire les effets secondaires et augmenter la biodisponibilité oculaire par rapport aux gouttes aqueuses. En conclusion, les gels thermosensibles peuvent être une option viable pour la délivrance de médicaments pour traiter les maladies oculaires chroniques.

### **II.3.3 Implants :**

Les implants intraoculaires sont spécifiquement conçus pour fournir une libération de médicament contrôlée localisée sur une période prolongée. Ces dispositifs aident à contourner les injections intraoculaires multiples et les complications associées [105, 106]. Habituellement, pour l'administration de médicaments aux tissus oculaires postérieurs, les implants sont placés par voie intravitréenne en pratiquant une incision par chirurgie mineure à la pars plana qui est située en arrière du cristallin et en avant de la rétine. Bien que l'implantation soit une procédure invasive, ces dispositifs gagnent en intérêt en raison de leurs avantages tels que la libération prolongée de médicaments, la libération locale de médicaments dans les tissus oculaires malades à des niveaux thérapeutiques, la réduction des effets secondaires et la capacité à contourner la barrière rétinienne sanguine [106,107]. Plusieurs dispositifs implantables ont été développés pour l'administration oculaire de médicaments, en particulier pour le traitement des maladies vitréorétiniennes chroniques.

Les implants oculaires sont disponibles sous forme de dispositifs de libération biodégradables et non biodégradables. Les implants non biodégradables offrent une libération de longue durée en réalisant une cinétique de libération quasi nulle [107]. Des polymères tels que l'alcool polyvinylique (PVA), l'éthylène acétate de vinyle (EVA) et la fibre capillaire en

polysulfone (PCF) sont utilisés pour fabriquer des implants non biodégradables [105]. Vitrasert® et Retisert® sont les exemples d'implants non biodégradables commercialisés.

Vitrasert® est un implant intraoculaire à libération contrôlée de ganciclovir approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement de la rétinite à cytomégalo virus associée au syndrome d'immunodéficience acquise. Il est composé d'un comprimé de ganciclovir de 4,5 mg entouré de PVA / EVA qui libère lentement le médicament sur une période prolongée de 5 à 8 mois. Le dispositif fournit une libération prolongée à long terme sans toxicité systémique à un coût réduit [104, 106, 107]. Retisert® est approuvé par la FDA pour le traitement de l'uvéite chronique qui affecte le segment postérieur de l'œil. Il s'agit du premier implant PVA laminé silicone commercialisé. Il fournit une libération prolongée d'acétonide de fluocinolone jusqu'à 3 ans. L'implant a efficacement contrôlé l'inflammation, réduit les récurrences d'uvéite et amélioré l'acuité visuelle. Les effets secondaires associés sont des cataractes et une PIO (pression intra oculaire) élevée [107, 108, 109, 110]. La libération de médicament à long terme peut être obtenue avec ces 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 et la non-observance du patient. En outre, les événements indésirables tels que l'endophtalmie, la pseudoendophtalmie, la brume vitrée et l'hémorragie, le développement de la cataracte et le décollement de la rétine limitent leurs applications.

Une autre catégorie d'implants oculaires comprend les implants biodégradables. Ces implants gagnent beaucoup d'attention en raison de leur propriété biocompatible et de leurs propriétés de libération prolongée de médicaments. Du fait de leur nature biodégradable, ces implants ne doivent pas être retirés chirurgicalement, ce qui signifie un avantage distinctif par rapport aux implants non biodégradables. L'acide polylactique (PLA), l'acide polyglycolique (PGA), le PLGA et les polycaprolactones sont les polymères les plus couramment utilisés pour la fabrication d'implants biodégradables [105]. Des exemples d'implants biodégradables pour l'administration oculaire comprennent Surodex™ et Ozurdex® qui sont conçus pour l'administration prolongée de dexaméthasone pour le traitement de l'inflammation intraoculaire et de l'œdème maculaire (EM), respectivement [107]. Surodex™ compose du PLGA et de l'hydroxypropylméthylcellulose renfermant de la dexaméthasone. L'implant est inséré dans la chambre antérieure de l'œil pour contrôler l'inflammation postopératoire chez les patients atteints de cataracte. Il fournit une libération prolongée de dexaméthasone pendant

une période de 7 à 10 jours avec un effet anti-inflammatoire amélioré comparable à l'administration topique de stéroïdes [107].

Ozurdex® est un autre implant intravitréen biocompatible et biodégradable. Il a été approuvé par la FDA en juin 2009 pour le traitement de l'œdème maculaire. Il utilise la technologie NO-VADUR® d'Allergan pour administrer de la dexaméthasone. Le système NOVADUR® contient une matrice polymère PLGA qui se dégrade lentement en acide lactique et en acide glycolique permettant une libération prolongée de dexaméthasone jusqu'à 6 mois. Des essais cliniques randomisés ont démontré son efficacité dans la réduction de la perte de vision et l'amélioration de l'acuité visuelle des yeux présentant un œdème maculaire associé à une occlusion de la veine rétinienne ramifiée (BRVO : Branch retinal vein occlusion) ou à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OCVR). En outre, des études cliniques avec Ozurdex® pour le traitement de la rétinopathie diabétique et du syndrome d'Irvine-Gass l'ont prouvé comme un traitement prometteur et un candidat à l'administration de médicaments [107].

### **II.3.4 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. Cette nouvelle stratégie d'administration à base de micro-aiguilles peut réduire le risque et les complications associés aux injections intravitréennes telles que décollement de la rétine, hémorragie, cataracte, endophtalmie et pseudoendophtalmie. De plus, cette stratégie peut aider à contourner la barrière hémato-rétinienne et à délivrer des niveaux de médicaments thérapeutiques à la rétine / choroïde.

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. Ces aiguilles 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). La perforation de la sclérotique et le dépôt d'une solution médicamenteuse ou de systèmes de support dans la sclère ou le SCS peuvent faciliter la diffusion du médicament dans les tissus oculaires plus profonds, la choroïde et la rétine neurale [111]. Pour

l'administration intraoculaire de médicaments Jason et al ont étudié l'application de surface de micro-aiguilles recouverte de médicaments [112]. Des yeux de cadavre ont été utilisés pour évaluer le rôle et la pénétration sclérale de la micro-aiguille et la dissolution intrasclérale du médicament enrobé à la surface de la micro-aiguille (sulforhodamine). Les résultats ont démontré que le médicament enduit à la surface était rapidement dissous dans le tissu scléral, indiquant un dépôt de sulforhodamine scléral élevé dans le trou de micro-aiguille.

Dans une autre étude, Jiang et al ont tenté d'évaluer la performance des micro-aiguilles pour infuser des solutions médicamenteuses, des nanoparticules et des microparticules dans les tissus scléraux. En utilisant des micro-aiguilles, les auteurs ont pu injecter environ 10 à 35  $\mu\text{L}$  de liquide dans les tissus. Cependant, des suspensions de nanoparticules et des microparticules ont également été introduites dans la sclère par des micro-aiguilles; les microparticules ont été délivrées uniquement en présence d'enzymes de diffusion de collagénase et de hyaluronidase. L'étude a démontré que des micro-aiguilles creuses peuvent être utilisées pour la perfusion sclérale de médicament ou de micro / nanoparticules avec une voie invasive minimale [113].

De plus, dans une autre étude, Patel et al ont tenté de délivrer une solution médicamenteuse, des nanoparticules et des microparticules dans le SCS des yeux de lapin, de porc et de cadavre avec des micro-aiguilles [114]. Les auteurs ont émis l'hypothèse que la stratégie mini-invasive basée sur la micro-aiguille pourrait aider à fournir un niveau élevé de médicaments et de nanotransporteurs aux tissus rétiens à partir de SCS. Les paramètres d'administration suprachoroïdienne avec des micro-aiguilles tels que la longueur de la micro-aiguille, la pression et la taille des particules ont été étudiés et optimisés. Les résultats ont démontré que la stratégie était sûre, peu invasive et pouvait soutenir la libération du médicament. Mais, l'étude n'a fourni aucune preuve de médicament atteignant les tissus rétiens internes à partir du SCS. Le même groupe a fait d'autres tentatives pour étudier la pharmacocinétique in vivo de la solution ou la suspension déposée par SCS après la perfusion de micro-aiguilles. Les résultats ont démontré que la micro-aiguille peut fournir une approche sûre, fiable et ciblée des tissus chorio-rétiens [114].

### II.3.5 Lentilles de contact :

Les lentilles de contact sont des disques en plastique minces et de forme incurvée conçus pour recouvrir la cornée [115]. Après application, la lentille de contact 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 postulé qu'en présence de lentilles de contact, 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 nasolacrimal. Habituellement, le médicament est chargé dans les lentilles de contact en les trempant dans des solutions médicamenteuses.

Ces lentilles de contact imbibées ont démontré une plus grande efficacité dans la délivrance de principes actifs par rapport aux gouttes oculaires conventionnelles. Kim et al [116] ont observé une biodisponibilité beaucoup plus élevée de la dexaméthasone (DX) des lentilles de contact en poly (hydroxyéthyl méthacrylate) (PHEMA) par rapport aux gouttes oculaires. En effet, plus efficaces que les gouttes topiques, ces lentilles de contact imbibées souffrent d'inconvénients tel qu'une charge médicamenteuse inadéquate et d'une libération médicamenteuse à court terme.

Pour surmonter ces obstacles, des lentilles de contact chargées de particules et des lentilles de contact à empreinte moléculaire ont été développées. Dans le chapitre suivant nous aborderons les différents types de lentilles de contact utilisées autant que vecteur de principes actifs.

# CHAPITRE III

## LES LENTILLES DE CONTACT ET LES LENTILLES DE CONTACT HYDROGELS

### **III.1 Les lentilles de contact :**

#### **III.1.1 Généralités :**

Les lentilles de contact sont des dispositifs médicaux optiques qui, posés à la surface de l'œil, corrigent la grande majorité des défauts visuels et sont aujourd'hui bien toléré [117].

Presque tous les défauts de la vision peuvent être corrigés par des lentilles : la myopie, l'astigmatisme, l'hypermétropie, et la presbytie. Chacun s'accoutume différemment après une période d'adaptation plus ou moins longue selon les individus ou selon la nature des lentilles [5]. L'utilisation de lentilles cornéennes peut servir à améliorer le profil d'administration d'un principe actif dans les yeux. Avec une efficacité d'administration de 5% par l'utilisation de gouttes, on comprend rapidement que l'administration oculaire doit être améliorée. Cette faible administration a donné naissance à plusieurs tentatives visant à fabriquer des lentilles cornéennes médicamenteuses [118].

#### **III.1.2 Types des lentilles :**

Il existe deux grands types de lentilles : les lentilles rigides et les lentilles souples.



**Figure III.1 : Photo d'une lentille souple à gauche et d'une lentille rigide à droite [119].**

##### **III.1.2.1 Les lentilles souples :**

Ce sont les lentilles de contact les plus courantes. Elles sont souples, confortables et sont la plupart du temps le premier choix de lentilles de contact pour les personnes actives.

Les lentilles souples sont faites en hydrogel, un matériau qui a été inventé dans les années 1960. Les lentilles hydrogel restent souples en absorbant de l'eau (il s'agit d'un matériau hydrophile). Le désavantage de ces lentilles, c'est qu'elles utilisent donc l'eau de vos yeux. En les portant trop longtemps vous pouvez donc être sujet à des sécheresses oculaires et ressentir un certain inconfort. Malgré cela, de nouvelles lentilles souples disposent de traitements de surface qui préservent leur teneur en eau les empêchant ainsi de sécher.

Plusieurs marques de lentilles de contact souples ont une teneur en eau élevée ainsi qu'une épaisseur variable. Il existe trois catégories des lentilles hydrogel par rapport à leur teneur en eau : faible, moyenne et élevée. C'est l'eau contenue dans les lentilles en hydrogel qui permet à l'oxygène de passer à travers, et c'est une caractéristique très importante. Contrairement aux autres organes du corps, qui reçoivent de l'oxygène de la circulation sanguine, vos yeux reçoivent de l'oxygène grâce à l'air [120].

Tel qu'il a été précisé plus haut, il existe 3 familles de « lentilles souples » :

- ❖ Les lentilles souples journalières
- ❖ Les lentilles souples à renouvellement fréquent
- ❖ Les lentilles souples traditionnelles

#### **A. Les lentilles souples journalières :**

Les lentilles de contact jetables journalières sont, comme leur nom l'indique, à remplacer tous les jours – ce qui signifie moins de nettoyage, et moins de risques d'infection telle que la conjonctivite. D'autres lentilles jetables sont conçues pour être remplacées toutes les deux semaines, une fois par mois ou une fois tous les trois mois. Elles sont conçues pour un usage quotidien et doivent impérativement être nettoyées après chaque utilisation pour éviter le risque d'infection oculaire [121].

#### **B. Les lentilles à renouvellement fréquent :**

Elles sont conçues pour être portées de jour avec un renouvellement allant de 15 jours à 3 mois suivant le modèle. En suivant strictement les préconisations des professionnels de la vision. Elles permettent d'équiper un grand nombre de patients : astigmates, myopes, hypermétropes et presbytes. Aujourd'hui ce sont les lentilles les plus adaptées en France.

À noter qu'il existe des modèles de lentilles à renouvellement fréquent qui peuvent être conservées sur l'œil pendant la nuit, pendant une période définie [122].

### **C. Les lentilles souples traditionnelles :**

Les lentilles traditionnelles datent des années 1970, elles sont fabriquées à l'unité ou en série en matériau plastique souple, sont aussi appelées lentilles hydrophiles. Elles contiennent entre 40 et 80% d'eau, ce qui les rend perméables à l'oxygène, et confortables. Elles permettent la correction de tous les défauts visuels y compris les fortes myopies, les fortes hypermétropies et les forts astigmatismes et aussi pour les fortes amétropies ou cornées « hors normes ». Ces lentilles sont disponibles sous différentes tailles. La durée de vie des lentilles souples varie de 12 à 18 mois. Les lentilles traditionnelles peuvent être sphériques, toriques, multifocales [123].

### **III.1.2.2 Les lentilles rigides :**

Les lentilles rigides perméables à l'oxygène peuvent corriger tous les défauts visuels, en particulier les fortes corrections et les astigmatismes. Elles apportent une régularité à la surface cornéenne astigmatique par le ménisque de larmes. Il va combler l'espace entre la lentille et la cornée et ainsi gommer son irrégularité. 90 % de l'astigmatisme cornéen antérieur est corrigé par le ménisque de larmes. Leur entretien est facile et leur durée de vie est d'environ deux ans. Leur tolérance est souvent au début moins aisée qu'avec les lentilles souples en raison de leur plus importante mobilité sur l'œil ainsi que le ressenti au niveau des paupières supérieures peut être gênant. Il faut compter plusieurs semaines pour s'habituer à cette sensation. Elles permettent une excellente oxygénation de la cornée. C'est un facteur important, car la cornée comme la peau respire. Leur tolérance à long terme est plus grande que pour les lentilles souples avec un taux de complications plus faible. En cas de manque de larmes elles sont la meilleure solution [5]. Il en existe deux types de lentilles rigides, selon le matériau utilisé dans leur conception. En effet, il y a d'un côté les lentilles rigides en PMMA (Perspex/Plexiglas), et de l'autre les lentilles rigides en RGP (Rigid Gas Perméable). Ces dernières sont donc les lentilles perméables au gaz, qui sont la génération la plus moderne des lentilles rigides. Ces lentilles plus récentes, grâce à leur perméabilité à l'oxygène élevée, conviennent tout particulièrement aux porteurs de lentilles ayant facilement les yeux secs. Certains modèles récents de lentilles rigides, contenant de la silicone, permettent même un meilleur apport d'oxygène que les lentilles souples. Cependant, les lentilles souples sont encore beaucoup plus répandues, et utilisées par beaucoup plus de patients que les rigides [119].

### III.1.3 Matériaux polymères pour fabrication de lentilles de contact

Trois groupes de polymères sont principalement utilisés dans la fabrication des lentilles de contact : les thermoplastiques, les élastomères de synthèse et les gels/hydrogels [124].

#### III.1.3.1 Les thermoplastiques :

Les thermoplastiques sont des polymères déformables représentés essentiellement par le poly méthacrylate de méthyle (PMMA, plus connu sous le nom commercial de Plexiglas®) (Figure III.2).

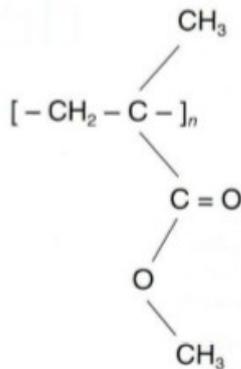
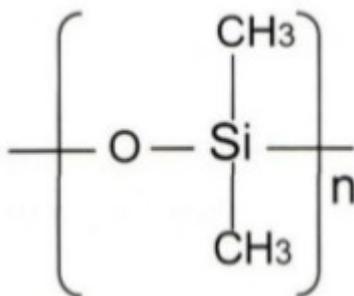


Figure III.2 : Structure chimique du poly méthacrylate de méthyle [125].

Ces polymères sont constitués de chaînes macromoléculaires hydrophobes reliées entre elles par des liaisons hydrogènes ou des liaisons de Van der Waals. Ces liaisons sont réversibles et détruites à haute température permettant la souplesse et la déformabilité du polymère. Inversement, le refroidissement permet sa rigidification [124]. On les utilise comme « verre organique » car ils possèdent une grande transparence et donc d'excellentes propriétés optiques. Ces polymères sont imperméables à l'oxygène.

#### III.1.3.2 Les élastomères de synthèse :

Les élastomères de synthèse sont constitués de chaînes polymères souvent réticulées reliées entre elles par des liaisons covalentes. Ils sont représentés essentiellement par les polysiloxanes ( silicones ) (Figure III.3).



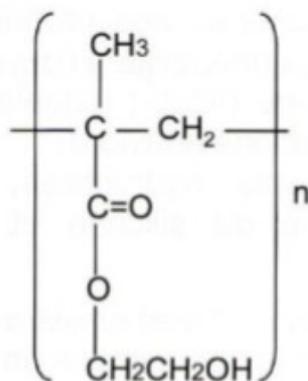
**Figure III.3 : Structure chimique du polydiméthylesiloxane [124].**

Cette configuration contribue à apporter aux matériaux un comportement élastique comparable au caoutchouc naturel. Après étirement, le polymère a tendance à reprendre sa forme initiale. Ces polymères ont une très grande perméabilité à l'oxygène. Ils sont également hydrophobes, impliquant une mauvaise mouillabilité et une vulnérabilité aux dépôts lipidiques, ce qui nécessite un traitement de surface. Avec le temps, ce traitement de surface est susceptible de se dégrader, altérant ainsi les propriétés optiques du matériau.

De nos jours, le monomère de base des LRPG est le méthacrylate de méthyle (MMA) qui confère les propriétés mécaniques (rigidité et résistance) au matériau. A cette molécule de départ, peuvent être ajoutées d'autres monomères qui vont permettre d'accroître les performances du matériau : du silicone qui va permettre une meilleure perméabilité à l'oxygène ; des composés hydrophiles (l'acide méthacrylique, par exemple) permettant de contrer l'hydrophobie du silicone et ainsi permettre une bonne mouillabilité du matériau ; du fluor qui contribue à avoir une meilleure résistance aux dépôts lipidiques. Enfin, l'addition d'un agent de réticulation va permettre à ces différents monomères de se Co-polymériser pour une meilleure rigidité [124].

### **III.1.3.3 Les gels/hydrogels – les silicones hydrogels :**

Les gels/hydrogels sont des polymères réticulés qui forment des réseaux tridimensionnels pouvant absorber jusqu'à 10 % de leur poids en eau pour former des gels [125]. Le poly méthacrylate de 2-hydroxyéthyl ou polyHEMA (Figure III.4) est l'un des principaux représentants de ce groupe.



**Figure III.4 : Structure chimique du poly méthacrylate de 2-hydroxyéthyle [124].**

Ces polymères hydrogels, à l'origine des LSH (lentilles souples hydrogel), sont fabriqués en combinant plusieurs monomères qui sont pour la majorité hydrophiles ce qui explique leur facilité à s'associer aux molécules d'eau. Le choix de la combinaison des différents monomères s'effectue en fonction du but final recherché par le fabricant en se basant sur les caractéristiques de chaque monomère [125].

Par exemple, à l'état natif, les polymères hydrogels comme le polyHEMA sont souples et élastiques mais présentent une faible résistance mécanique qui peut être augmentée en incorporant des monomères hydrophobes, comme le MMA par exemple, et/ou en augmentant la densité de réticulation ce qui va permettre d'améliorer la stabilité élastique de la structure [124].

Par ailleurs, les hydrogels peuvent être co-polymérisés avec des monomères ou polymères de silicones pour former des matériaux hybrides silicones-hydrogels. Cette association permet notamment d'augmenter la perméabilité à l'oxygène.

Ces polymères constituent la base de fabrication des lentilles de contact néanmoins on peut retrouver d'autres composants comme des agents de teinte. En effet, certaines lentilles sont légèrement teintées dans la masse dans le but de mieux repérer la lentille dans le blister ou dans l'étui, il s'agit donc d'une teinte de manipulation. Pour d'autres lentilles, la teinte est appliquée à visée cosmétique.

### **III.1.4 Propriétés des matériaux pour lentilles de contact :**

Les matériaux doivent satisfaire à des propriétés mécaniques afin de résister à la pression engendrée par le mouvement des paupières, à des propriétés de surface afin que la lentille offre confort et bonne qualité optique mais également avoir une perméabilité à l'oxygène correcte permettant une bonne oxygénation cornéenne [124].

#### **III.1.4.1. Rigidité des lentilles et module de Young :**

Les lentilles, que ce soit pendant leur manipulation ou dans leur relation avec l'œil et les paupières, sont soumises à des forces de traction et de cisaillement. Par conséquent, la rigidité d'une lentille va conditionner sa durée de vie, sa facilité de manipulation, son confort ainsi que la stabilité de la vision. Cette propriété se reflète essentiellement dans le module de Young (module d'élasticité longitudinale) qui est la force par unité de surface nécessaire pour produire une déformation, il s'exprime en Newton par mètre carré ou Pascal. Concernant les lentilles souples, les matériaux en silicones hydrogels ont souvent un module d'élasticité plus élevé que les matériaux en hydrogels.

#### **III.1.4.2 Les propriétés de surface :**

La mouillabilité est une propriété de surface essentielle des lentilles de contact car elle permet d'assurer un étalement continu du film lacrymal. C'est l'adhésion d'un liquide (film lacrymal) à un solide (lentille de contact) [124]. Si le film lacrymal est correctement maintenu sur toute la surface de la lentille, on pourra qualifier la lentille de biocompatible. La lubrification ou coefficient de friction de la lentille est une propriété de surface importante vis-à-vis du confort de la lentille [125].

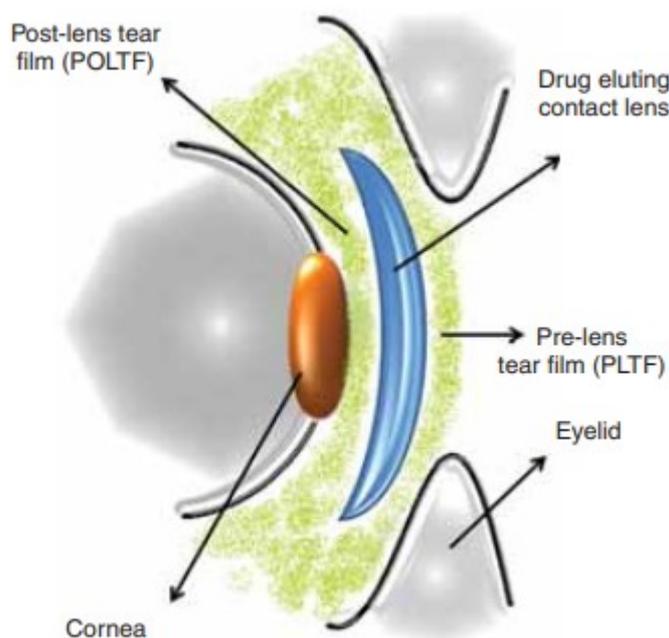
#### **III.1.4.3 La perméabilité des lentilles à l'oxygène – Notion de Dk et Dk/e**

Sur le plan physiologique, l'oxygénation de la cornée est un élément primordial à respecter car l'hypoxie générée par le port des lentilles est susceptible d'entraîner une souffrance cornéenne. Ainsi, une des caractéristiques importantes des lentilles concerne leur perméabilité à l'oxygène. Cette mesure qui prend en compte le coefficient de diffusion (D) et la constante de solubilité (k) de l'oxygène dans le matériau a été mise au point par le professeur Irving Fatt [125]. Elle s'applique à tous les types de lentilles. Ce paramètre est d'autant plus intéressant lorsqu'il est rapporté à l'épaisseur au centre de la lentille (e) car il permet de mieux quantifier le pourcentage d'oxygène reçu par la cornée après passage dans la lentille. On parle alors de

transmissibilité ( $Dk/e$ ) [126]. Il est important de noter que le  $Dk/e$  est renseigné par le fabricant pour le centre d'une lentille d'une puissance de -3 dioptries [127].

### III.1.5 Mécanisme du transport oculaire de médicament libéré par lentilles de contact :

Les mécanismes relatifs à l'administration de médicaments ophtalmiques par des lentilles de contact sont illustrés à la figure III.5. Un film lacrymal normal d'un humain a une épaisseur d'environ 7 à 10  $\mu\text{m}$ , tandis qu'une lentille de contact typique a une épaisseur centrale d'environ 80 à 150  $\mu\text{m}$  [128]. Par insertion d'une lentille de contact, le film lacrymal se sépare en un film lacrymal pré-lentille (FLPL) et un film lacrymal post-lentille (FLPOL), qui ont une épaisseur de quelques microns [128]. Une lentille de contact chargée de médicament libère ce dernier à la fois dans le FLPL et le FLPOL. Le médicament libéré dans le FLPOL peut diffuser dans la cornée ou diffuser radialement dans le sac lacrymal externe.



**Figure III.5 : Mécanisme de la délivrance oculaire par lentille de contact** [129].

En raison de la très grande disparité d'épaisseur ( $\sim 5 \mu\text{m}$ ) et le rayon (5 mm) du FLPOL, presque toute la quantité du médicament libéré dans le FLPOL par la lentille de contact diffuse dans la cornée, même après avoir pris en compte l'amélioration du transport radial grâce au mouvement de la lentille. Le médicament libéré par la lentille de contact dans le FLPL peut être absorbé dans la conjonctive ou être drainé à travers les canalicules et finalement entrer dans la circulation systémique. C'est difficile de prédire le rapport des

masses du médicament libérées dans le FLPL et dans le FLPOL mais on peut s'attendre à ce que ce rapport soit proche de l'unité si les deux volumes de larmes sont considérés comme des puits.

Un rapport d'un entre les rejets dans le FLPL et le FLPOL produira probablement une biodisponibilité cornéenne d'environ 50%, par rapport à environ 1 - 5% avec des gouttes oculaires. Un modèle mathématique détaillé basé sur les mécanismes décrit ci-dessus montre que la biodisponibilité à partir de lentilles de contact à élution médicamenteuse pourrait être de 50% ou peut-être plus [130]. Il est probable qu'au moins 50% du médicament chargé dans les lentilles atteint la cornée. Cette prédiction est soutenue par plusieurs études sur des animaux et des humaines qui montrent que les lentilles de contact peuvent obtenir le même effet thérapeutique que les gouttes oculaires mais avec charges de médicaments considérablement plus faibles.

### **III.1.6 L'utilisation de lentilles cornéennes comme mode d'administration:**

Avec la croissance exponentielle de la recherche en biomatériaux, ainsi que des nombreux récents succès de développement de polymères et assemblages, l'utilisation de lentilles cornéennes pour l'administration oculaire redevient un thème très populaire. Les lentilles cornéennes à la base ont été fabriquées pour corriger les défauts de la vue tels la myopie, l'astigmatisme et l'hypermétropie pour en nommer quelques-uns et offrir une option alternative au port de lunettes correctrices. Originellement, les lentilles cornéennes ont été proposées par Léonard de Vinci, puis ce n'est qu'en 1949 que les premières lentilles cornéennes rigides en PMMA ont été synthétisées. Toutefois, étant peu perméable à l'oxygène, il n'était pas pratique et confortable de porter de tels objets sur la cornée [118].

Ce n'est qu'en 1961 que le chercheur tchèque Otto Wichterle a synthétisé la première lentille cornéenne souple à base de pHEMA et d'éthylène glycol di-méthacrylate (EGDMA) qui est encore la base des lentilles cornéennes souples aujourd'hui. En 1970, Gasset & Kaufman furent dans les premiers à produire et caractériser les lentilles de contact pour administrer un médicament. Plusieurs tests ont été conduits pour vérifier la possibilité d'en faire une plateforme pour l'administration oculaire, l'avantage par rapport aux gouttes n'a pas semblé significatif. L'incapacité à contrôler la libération du médicament de la lentille a ralenti son développement pour plusieurs années. À ce jour, aucune n'a été mise en marché à l'exception

de lentilles cornéennes pour combattre la sécheresse de l'œil et offrir une hydratation constante.

À mi-chemin entre l'insert oculaire proposé par OCUSERT et l'administration par gouttes à partir de solutions ophtalmiques ou de suspensions particulières, la lentille posséderait de multiples avantages : Un contact accru entre la cornée et le principe actif (dispositif médical), une libération contrôlée, une facilité d'administration, de faibles fréquences d'administration ou de remplacement ainsi que la possibilité d'administrer une grande variété de principes actifs. Les possibilités de la lentille cornéenne et ses avantages sur les autres moyens d'administration auraient un impact majeur sur ces voies d'administration et l'opinion d'experts ophtalmologues et optométristes va dans le même sens : La majorité d'entre eux prescriraient le médicament présenté dans des lentilles cornéenne plutôt que celui en solution ophtalmique.

Toutefois, un moyen de contrôler la libération et de charger la lentille doit être trouvé sans que cela altère de façon majeure la structure de l'hydrogel. En effet, il faut préserver sa perméabilité à l'oxygène, sa transparence, sa rigidité ainsi que son innocuité, c'est-à-dire qu'elle ne cause pas de dommage à la cornée ni de rougeurs ou d'irritation de l'œil, créant un inconfort. Avec les années, de nombreuses tentatives ont été essayées pour charger les lentilles cornéennes en principe actif et contrôler sa libération [118].

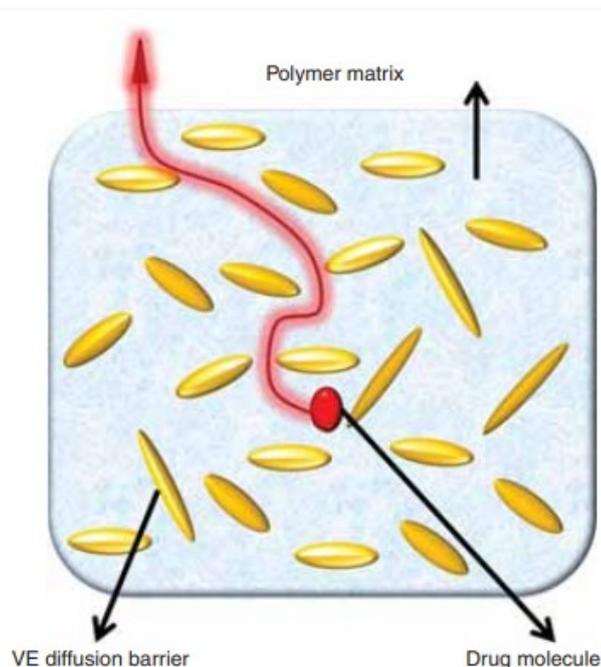
#### **III.1.6.1 Lentilles cornéennes avec immersion dans une solution :**

Le moyen de fabriquer des lentilles cornéennes médicamentée le plus rapidement et facilement est par l'immersion d'une lentille cornéenne commerciale dans une solution de médicament, tel qu'il l'a été imaginé initialement. En utilisant une lentille commerciale, il s'agit de simplement immerger la lentille dans une solution de médicament et doser la quantité à l'intérieur en quantifiant la concentration restante de la solution d'immersion. Ensuite, la lentille chargée en médicament est immergée dans un milieu de libération généralement constitué d'un tampon salin de phosphate (PBS) et des prélèvements sont effectués à différents temps.

Typiquement avec ce type de chargement en médicament, l'on observe des profils de libération où le maximum est libéré entre 2 et 4 h. Toutefois, il a été montré que le maximum libéré avec cette technique n'était pas nécessairement la totalité, où le médicament se lierait

de manière permanente à l'hydrogel en fonction du type de l'hydrogel. De plus, les cinétiques de libération, la quantité libérée dépend 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 [118].

Pour améliorer ce concept, le Pr Chauhan de l'université de Floride a créé diverses lentilles de contact chargées en vitamine E pour contrôler la libération des molécules thérapeutiques chargées dans la lentille par immersion. Similairement, des lentilles commerciales sont premièrement immergées dans l'éthanol contenant la vitamine E en solution pour diffuser à l'intérieur de la lentille pendant 24 heures. La lentille est rincée à l'eau pour extraire l'éthanol et la vitamine E, n'étant que très peu soluble dans l'eau restera à l'intérieur de la matrice polymérique de la lentille, puis est ré-immersée dans une solution de principe actif. En chargeant le maléate de timolol dans une lentille cornéenne de silicone (Narafilcon A) avec diverses concentrations de vitamine E par lentille, différents profils de libérations ont pu être observés. En augmentant les quantités de vitamine E par lentille, ils ont pu obtenir environ 80% de libération sur 4 heures sans vitamine E, sur 22 h avec 0,09g/g (vitamine E par lentille) et sur 84 h avec 0,23g/g. Cette étude démontre que la vitamine E peut constituer une barrière pour la libération du principe actif et ainsi contrôler la libération de celui-ci (figure III.6).



**Figure III.6 : Concept d'effet de la barrière de diffusion de la vitamine E à Retarder le transport des médicaments [129].**

En utilisant la cystéamine avec différentes lentilles cornéennes, les auteurs ont calculé un coefficient de diffusion avec vitamine E largement inférieur comparativement aux lentilles sans vitamine E. En comparant les cinétiques de libération obtenues dans les deux études, on observe également un impact au niveau de la diffusivité des molécules utilisées, expliquant les différences dans les profils de libération : le timolol est libéré sur une période 84 heures avec vitamine E et la cystéamine est libéré sur une période de 4 heures dans des conditions similaires.

Avec une solution contenant le timolol et le dorzolamide, ce même groupe a pu charger les deux molécules ainsi que les libérer simultanément. Le profil de libération du timolol en présence du dorzolamide seul n'a pas semblé être affecté entre les deux études, tout en étant contrôlé par la vitamine E.

Malgré que les lentilles aient démontré une innocuité relativement acceptable, notant des rougeurs occasionnelles, aucune étude n'a été conduite sur l'impact de la vitamine E sur la perméabilité à l'oxygène et la transmittance en photons (la vitamine E étant une molécule lipophile).

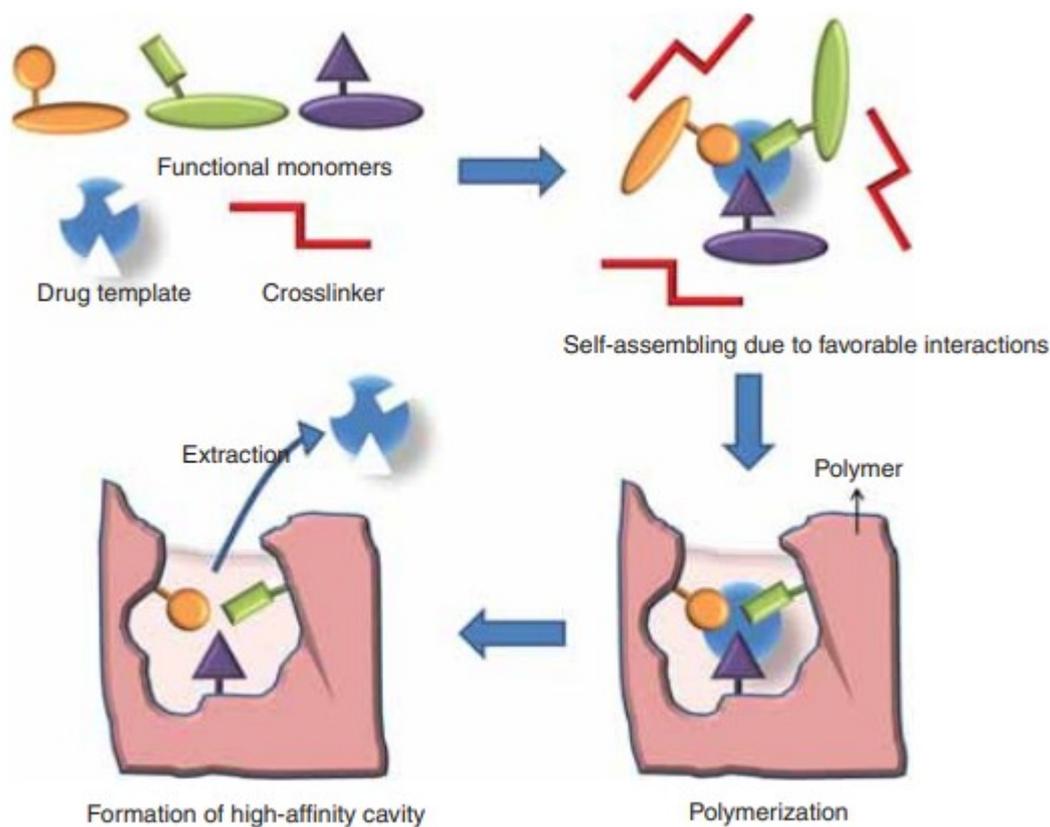
Pour augmenter la quantité chargée dans les lentilles par immersion, une solution pourrait provenir de l'incorporation de  $\beta$ -cyclodextrines dans la lentille cornéenne. En ajoutant un groupement méthacrylate à la  $\beta$ -cyclodextrines, celle-ci polymérisera dans la lentille et

favorisera l'adsorption du principe actif. Des quantités impressionnantes ont pu être chargées de puerarin (composé actif modèle) dans la lentille, chargeant de 13,25 à 32,59 mg/g d'hydrogel après 24 h d'équilibre dans une solution à 0,802 mg/mL.

Similairement aux lentilles chargées par simple immersion, ces lentilles libèrent leur contenu rapidement, en moins de 10 heures. In vivo, ces lentilles ont tout de même montré une pharmacocinétique supérieure aux gouttes ophtalmiques dans les fluides lacrymaux et 8 heures de concentrations au-dessus de 0,2 µg/ml dans l'humeur aqueuse chez des lapins. De telles lentilles pourraient être réutilisables et simplement être réexposées à une solution de médicament pour en réabsorber sur une base journalière [118].

#### **III.1.6.2 Lentilles cornéennes avec impression moléculaire :**

Une récente technique qui présente des avantages comparativement au chargement par immersion simple est la technique par 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.7). En formant un complexe avant la polymérisation avec 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 à un couple ligand-récepteur (M/T). Ensuite, la molécule sera retirée ou lavée pour permettre le chargement de l'hydrogel de la molécule cible.



**Figure III.7 : Illustration schématique de la formation de cavités à haute affinité pour l'empreinte moléculaire [129].**

Dans les lentilles cornéennes à empreinte moléculaire, les acrylates pouvant porter une charge tels que l'acide méthacrylique (MAA), l'acide acrylique (AA) et l'acrylamide (récepteur, T) seront utilisés pour former des complexes avec le principe actif (ligand, M). Ainsi, cette méthode permet d'améliorer leur capacité à charger la lentille en principe actif pour atteindre des quantités par lentilles atteignant entre 34 et 5900  $\mu\text{g}$  (selon le principe actif) et à soutenir la libération pour des périodes prolongées.

Après la fabrication de la lentille, celle-ci est lavée rigoureusement pour enlever les monomères non réagis ainsi que le principe actif utilisé pour former l'empreinte, puis est remise dans une solution de principe actif. En utilisant différentes concentrations de principe actif, des isothermes d'adsorption de Langmuir peuvent être tracées.

En complexant de manière ionique le diclofénac avec le diéthyl(aminoéthyl)méthacrylate, l'impression moléculaire du diclofénac dans la structure de la lentille a permis d'obtenir des taux de chargements d'au moins 67% jusqu'à 83% supérieurs. De plus, il a été observé avec des lentilles à empreinte de timolol et de MAA qu'en augmentant les taux de réticulations de la lentille, l'adsorption du timolol était légèrement réduite, qui se traduit par une rigidité accrue de l'hydrogel et une perméabilité réduite au timolol [118].

Les cinétiques de libérations à partir des hydrogels seront influencées par plusieurs facteurs. Majoritairement, le ratio initial du complexe de principe actif (M/T) et le type de molécule utilisé influenceront le profil de libération. Le timolol complexé avec le MAA a présenté une libération complète au mieux en 24 heures, le kétotifène imprimé avec l'acide acrylique (et l'acrylamide puis le NVP) a présenté une libération de 80% en 4 jours, la norfloxacine présentant une libération complète entre 2 et 5 jours dépendant du ratio M/T, puis jusqu'à environ 50 jours avec une molécule de haut poids moléculaire, le HPMC.

En utilisant le timolol maléate imprimé avec le MAA décrit plus tôt ainsi que le kétotifène imprimé, des études *in vivo* ont été menées séparément par différents groupes. Le kétotifène dans les lentilles imprimées a présenté des biodisponibilités largement supérieures à celles des gouttes administrées à des lapins après 26 heures de traitement dans les fluides lacrymaux. Celles-ci ont démontré une exposition près de 10 fois supérieure aux lentilles non imprimées et près de 100 fois supérieure à l'administration d'une goutte en 26 heures à 0,035% (masse/volume), avec une concentration maximale ( $C_{max}$ ) légèrement supérieure pour les lentilles imprimées.

Malgré que les différents dispositifs utilisés ne contiennent pas la même dose, les temps de résidences moyens ont eux aussi augmenté en comparant les lentilles imprimées (12,60 h) aux lentilles non imprimées (3,36 h) ou aux gouttes ophtalmiques (0,25 h). Le timolol dans les lentilles imprimées a présenté des taux d'exposition dans les fluides lacrymaux environ au moins trois fois plus élevés (10,76 mM.min) que les autres dispositifs (lentille non-imprimé – 3,25 mM.min, gouttes à 0,068% - 1.24 mM.min et 0,25% - 3,05 mM.min) sur une période de 90 heures. Les temps de résidence moyens toutefois, étant similaires pour les lentilles non imprimées (12,98 h) et imprimées (12,54 h), étaient toujours supérieurs à ceux par administration de gouttes (0,068% - 5,32 h et 0,25% - 6,35 h).

L'amélioration de la pharmacocinétique par l'impression moléculaire de lentilles cornéennes semble être prometteuse. Malheureusement, aucune étude sur l'efficacité pharmacologique *in vivo* n'a eu lieu jusqu'à présent. Étant donné la prise de mesure dans le fluide lacrymal, aucune indication n'existe à savoir les concentrations à l'intérieur de l'œil et si chacune des lentilles imprimées aura la capacité d'atteindre les concentrations thérapeutiques, un élément reproché à de tels designs de lentilles [118].

### **III.1.6.3 Lentilles cornéennes chargées en liposomes :**

L'utilisation des liposomes pour leur incorporation dans des lentilles cornéennes, contrairement à ce qui pourrait être pensé, n'a été étudiée que légèrement. Malgré qu'il y ait

plusieurs études sur la libération de principes actifs d'hydrogels chargés en liposomes, peu d'entre eux visent une application ophtalmique telle que l'utilisation de lentilles cornéennes. Toutefois, une étude intéressante portant sur la dispersion de liposomes de dimyristoyl phosphatidylcholine (DMPC) contenant la lidocaïne dans une matrice de pHEMA et d'EGDMA d'un millimètre d'épaisseur. À partir de liposomes de 20 nm de diamètre, ils ont déterminé la charge maximum de 4,9 mg de lidocaïne par gramme d'hydrogel possible tout en gardant l'hydrogel transparent. Malgré une libération lente de 70-80% en 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 réduit sa vitesse de libération ce qui pourrait mener à la libération d'une dose sous-thérapeutique et causer des échecs thérapeutiques. D'autres moyens pour utiliser les liposomes dans des lentilles cornéennes seraient de les enrober autour de la lentille, mais peu d'études ont été faites sur le sujet à l'exception d'une étude sur des antibiotiques, démontrant un certain potentiel du modèle [118].

#### **III.1.6.4 Lentilles cornéennes incorporant des nanomicelles :**

Similaires aux liposomes et fonctionnant sur un principe identique à la vitamine E, l'incorporation de nanomicelles proposée par le professeur Chauhan de l'université de Floride est une alternative pour la fabrication de lentilles cornéennes médicamenteuses. À base de surfactant Brij de différents poids moléculaires (Brij 78, Brij 98, Brij 97, Brij700), les nanomicelles ont un diamètre environ entre 3 et 10 nm. Incorporées directement dans la solution de polymérisation et avec le principe actif, les lentilles sont polymérisées directement par UV ou par polymérisation thermique. Les nanomicelles seront prises dans la matrice polymérique en s'organisant en agrégats de micelles contenant le principe actif. En utilisant la cyclosporine A comme principe actif ophtalmique modèle, la libération à partir de lentille de 200  $\mu\text{m}$  d'épaisseur a suivi une cinétique de diffusion fickienne sur approximativement 25 jours ou plus, comparativement aux hydrogels sans nanomicelles libérant la totalité de leur contenu sur 10 jours.

Enfin, les surfactants utilisés ont 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 [118].

### III.1.6.5 Lentilles cornéennes chargées avec des particules :

Avec un système similaire aux nanomicelles, le même groupe de recherche a développé un système nano particulaire à base de lipide fortement réticulé 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 et sont réticulées avec l'EGDMA. Par le procédé de polymérisation par émulsion, le PGT a été polymérisé avec l'EGDMA en présence de principe actif, puis ensuite incorporé dans la préparation de la lentille de pHEMA. Ces nanoparticules ont présenté des cinétiques de libération très différentes en fonction de la température avec le timolol, observant des constantes croissantes de libération avec la température : 0,0998 à 25 °C, 0,5747 à 40 °C, 2,0322 à 60 °C, 8,7882 à 80 °C et 28,4987 à 100 °C (observation de 2 à 30 jours).

Des observations similaires avaient aussi été remarquées avec des particules sans EGDMA, avec le même principe actif. Avec ce type de particules, les auteurs expliquent que le timolol réagira avec le PGT pendant la polymérisation des particules, formant un lien ester avec la particule. Ce lien ester s'hydrolysera en présence d'eau libérant le timolol, ce qui expliquerait le mécanisme de libération thermosensible observé avec ces particules. Avec ce type de libération, ils observent des libérations de timolol pouvant aller jusqu'à au moins 30 jours. Cependant, dans les deux études, lors du conditionnement de la lentille dans une solution PBS, une quantité non négligeable de timolol est perdue dans un conditionnement à température ambiante et l'apparition d'une libération rapide initiale apparaît, alors que cet effet est atténué avec un conditionnement à 4 °C.

Les profils de libération restent similaires avant et après le conditionnement. Les études in vivo ont été menées avec ces lentilles cornéennes chez des chiens Beagles et l'efficacité de la lentille fut de trois jours malgré une libération in vitro prolongée de timolol sur près de 30 jours [118].

D'autres types de nanoparticules développées récemment proposent d'autres systèmes d'administration potentielle par lentilles cornéennes en formant des complexes avec des protéines biologiques. Notamment, l'utilisation de l'albumine de sérum bovin (BSA) pour former des nano agrégats ont démontré des profils de libérations sur un maximum de trois jours, avec un maximum de réticulation par tri éthylène glycol di méthacrylate, puis une tolérance acceptable chez les lapins. L'introduction de nanoparticules d'argent de moins de 100 nm dans une lentille cornéenne de pHEMA à partir de la solution de polymérisation, a démontré une activité sur des souches *P. aeruginosa* spp. et *S. aureus* spp. L'effet de cette lentille est dose-dépendant de la quantité de nanoparticules d'argent par libération des

particules de la lentille, libérant en 72 heures entre 80 % (16,5 µg) et 33 % (33,1 µg) de son contenu en argent. La quantité libérée diminue avec l'augmentation de la charge initiale en argent. Aucune étude de tolérance ou toxicité in vivo n'a été effectuée pour évaluer le potentiel clinique de la lentille [118]

#### **III.1.6.6 Lentilles cornéennes contenant des films de polymères :**

Une récente innovation permettant de combiner à la fois un haut taux de chargement en principe actif et une libération contrôlée fait utilisation d'un film de polymère à l'intérieur de la lentille cornéenne. À partir d'une base de HEMA, un film de PLGA de 118 kDa contenant le médicament est déposé et pressé sur la base de HEMA. Ensuite, cette base de HEMA et de PLGA est de nouveau recouverte par une deuxième couche de HEMA sur le dessus pour former la lentille cornéenne. Des étapes pour retirer l'acétate d'éthyle sont toutefois nécessaires, puisque le PLGA et le principe actif y sont conservés en solution. Cette méthode de formulation a permis de libérer un peu plus de 6 mg (33 %) de fluorescéine en 100 jours, en comparaison avec les lentilles de HEMA seules (13 mg en 80 jours). En utilisant la ciprofloxacine, un peu plus de 4 mg (23 %) en un mois ont été libérés de la lentille. Les impressionnantes capacités d'incorporation de principe actif dans la lentille et ses cinétiques de libération d'ordre 0 témoignent du potentiel du système, ce qui a poussé les auteurs à poursuivre avec un modèle thérapeutique de glaucome pour une administration chronique.

Ce même design a été utilisé pour l'administration de Latanoprost, utilisé pour le traitement du glaucome, et a démontré une libération de plus de 1 µg/jour sur une période de 12-14 jours. Chez des lapins blancs de Nouvelle-Zélande, les lentilles ont donné des concentrations similaires ou supérieures pendant 28 jours de traitement, avec des concentrations à l'équilibre dans l'humeur aqueuse entre 5,6 et 39,6 ng/ml comparativement à la concentration moyenne obtenue à l'aide d'une solution de Latanoprost de 12,8 ng/ml en 24 heures. Malgré le fait que l'efficacité de la formulation n'ait pas été évaluée, la tolérance des lentilles chez le lapin a été étudiée, notant quelques cas de néo vascularisation. Cette dernière observation laisse peut-être suspecter un problème de perméabilité à l'oxygène. Avec des épaisseurs de films entre 20 et 45 µm, il est possible que cette couche réduise la perméabilité à l'oxygène, ce qui n'a pas été évalué [118].

Dans ce qui suit nous allons présenter les hydrogels comme matériaux pour les lentilles de contact. Les propriétés requises pour les applications ophtalmologiques d'un tel matériau, telles que la teneur en eau, les propriétés optiques, mécaniques et la perméabilité à l'oxygène sont détaillées

## **III.2 LES HYDROGELS :**

### **III.2.1 Généralités sur les hydrogels :**

Les hydrogels forment une classe particulière de matériaux polymériques dont le développement connaît un grand essor depuis les travaux pionniers de Wichterle et Lim [131]. Le terme d'hydrogel est l'appellation courante pour définir les matériaux dotés d'une composante liquide et d'une composante solide. Ils sont composés de chaînes de polymères assemblés via le processus de réticulation, et contiennent de grandes quantités de liquides, d'eau en majorité. Les hydrogels font l'objet de nombreuses études en vue de développer des applications dans le domaine du biomédical notamment celui de libérer, de manière contrôlée des principes actifs [132].

La principale caractéristique d'un hydrogel est sa capacité à gonfler sans se dissoudre en présence d'eau. Cette propriété résulte de la présence de groupements fonctionnels hydrophile le long des chaînes macromoléculaires, qui peuvent être des hydroxyles, des carboxyles et des groupements sulfoniques, etc., et la présence de réticulant. Les polymères les plus utilisés pour la synthèse des hydrogels sont, le plus souvent : le poly (oxyde d'éthylène), le poly (alcool de vinyle) ; le poly (vinylpyrrolidone) et le poly (hydroxyéthyl méthacrylate) [131].

Un hydrogel est donc, un réseau polymère tridimensionnel, hydrophile, capable d'absorber de grandes quantités d'eau ou des fluides biologiques. En raison de sa forte teneur en eau, de sa porosité et de sa consistance souple, il s'approche fortement d'un tissu biologique, beaucoup plus que tout autre matériau synthétique. L'hydrogel peut être chimiquement stable mais peut aussi selon sa composition chimique se désagréger et se dissoudre [133]. L'hydrogel lorsqu'il est réticulé atteint un niveau de gonflement à l'équilibre dans des solutions aqueuses, qui dépend principalement de la densité de réticulation. Selon la nature des réticulations connectant les chaînes polymériques on distingue des gels physiques et des gels chimiques [131].

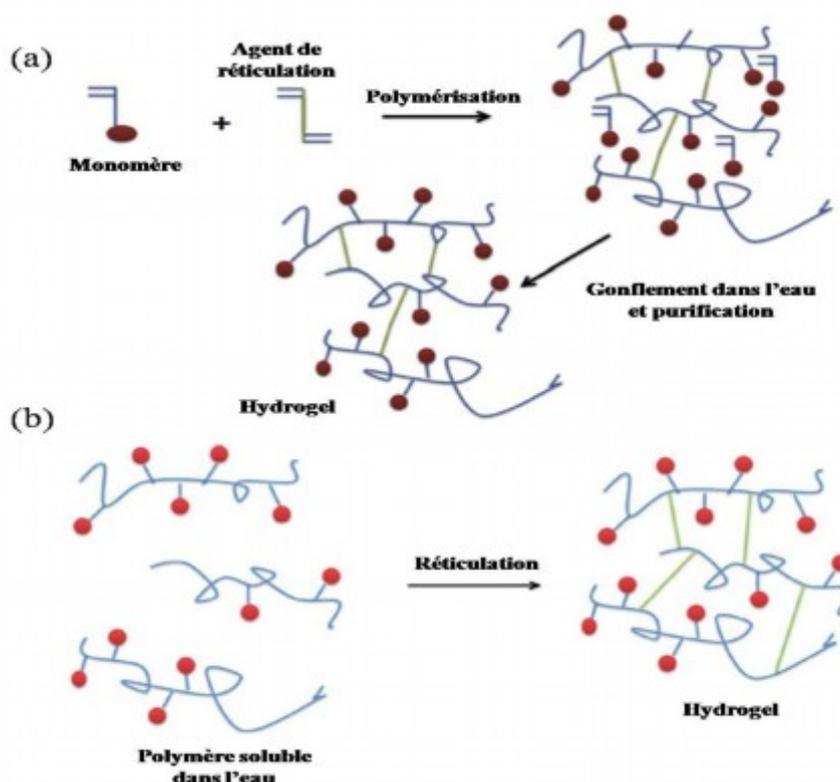
### **III.2.2 Classification des hydrogels :**

Plusieurs critères peuvent être retenus pour classer les hydrogels. On peut citer en premier, le critère de l'origine en fonction duquel les hydrogels peuvent être synthétiques ou naturels, puis en second celui relatif à la morphologie de leurs réseaux sur la base duquel les hydrogels peuvent avoir une structure amorphe ou cristalline.

On peut également les classer en fonction de leur charge, classement sur lequel on peut trouver des hydrogels neutres, ioniques ou ampholytes. Mais le classement le plus significatif est celui relatif à leur répartition en hydrogels chimiques et hydrogels physiques [131].

### III.2.2.1 Les hydrogels chimiques :

Les hydrogels chimiques sont constitués de chaînes de polymères liées entre-elles par des liaisons covalentes, fournissant alors un caractère dit "permanent" aux nœuds de réticulation et donc aux gels. Ils ne dépendent donc pas des facteurs extérieurs (température, pH, concentration, déformation mécanique...). On distingue deux grands types de réticulation chimique : a) la réticulation par de petites molécules, b) la réticulation "polymère - polymère" (polymères pré-fonctionnalisés avec des groupes fonctionnels réactifs). L'hydrogel chimique est couramment préparé de deux façons différentes : a) la polymérisation tridimensionnelle, pour laquelle un monomère hydrophile est polymérisé en présence d'un agent de réticulation polyfonctionnel, ou b) par réticulation directe d'un polymère soluble dans l'eau (Figure III.8) [133]. L'existence de liaisons covalentes entre les chaînes rend les matériaux formés insolubles quel que soit le solvant. Mais de leur compatibilité avec ce dernier en dépend l'absorption en plus ou moins grande quantité [134].



**Figure III.8 : Schéma d'élaboration d'hydrogels réticulés, a) polymérisation tridimensionnelle ; b) réticulation directe d'un polymère soluble dans l'eau [135].**

### III.2.2.2 Les hydrogels physiques :

Par opposition aux hydrogels chimiques, les hydrogels physiques présentent des connexions ou nœuds de réticulation non permanents. Le nombre et la "force" de ces derniers dépend directement des états thermodynamiques et mécaniques du gel, induisant donc une réversibilité de la gélification, les associations se cassent et se reforment continuellement. En d'autres termes, il est possible de franchir la barrière de la transition "solution/gel" dans les deux sens à l'infini, conduisant à une solution ou un solide selon les conditions extérieures (température, pH...) [134].

### III.2.3 Structure des hydrogels :

Il y a plusieurs structures macromoléculaires possibles des hydrogels chimiques et physiques, on peut citer :

- ✓ Les réseaux simples
- ✓ Les réseaux formés par complexations ployions-ployions
- ✓ Les réseaux interpénétrés (IPNs) et semi-interpénétrés (SIPNs).

Cependant toutes ces structures sont constituées de réseaux tridimensionnels obtenus par réticulation des chaînes polymériques. Mais en raison des méthodes de synthèses utilisées, ces réseaux ne sont pas parfaits et comportent en réalité, des défauts de structures de divers types. Dans les hydrogels physiques, les inhomogénéités sont dues aux agrégations hydrophobiques des agents réticulants, ce qui conduirait à des « clusters » de forte densité de réticulation et de faible teneur en eau. Dans certains cas, une séparation de phase, dépendante de la composition du solvant, de la température et de la composition de polymère, pourrait avoir lieu pendant la formation du gel, ce qui engendre la formation de « macrospores ».

Tout comme leurs homologues physiques, les hydrogels chimiques ne sont pas homogènes non plus, dans ces derniers, on peut trouver des chaînes pendantes qui sont des chaînes connectées au réseau par une seule extrémité. Ces chaînes ne contribuent pas à l'élasticité du réseau. Au contraire, s'il y en a un grand nombre le réseau est fragilisé. Comme on peut trouver aussi des boucles qui apparaissent quand les deux extrémités du segment de chaînes sont connectées au même point de réticulation. Ces boucles sont généralement inactives excepté quand un autre segment est enfermé dans la boucle [131].

### III.2.4 Propriétés des hydrogels :

La présence des deux constituants, polymère et eau, rend l'hydrogel très intéressant dans le sens où il exhibe simultanément les propriétés d'un liquide et celles d'un solide. En effet le

caractère liquide d'un hydrogel résulte du fait que le constituant majoritaire (plus de 80% du poids du réseau) de celui-ci est l'eau, et d'un autre côté, l'existence du réseau formé par les réactions de réticulation donne à l'hydrogel les propriétés d'un solide. De plus l'hydrogel présente le comportement d'un solide viscoélastique.

Une partie du succès des hydrogels peut être liée au fait que quelques propriétés importantes des hydrogels, comme : leur caractère hydrophile, l'insolubilité dans l'eau, le mouillage, l'élasticité, le gonflement dans l'eau sans perdre leurs formes et leurs forces mécaniques tout en augmentant de volume jusqu'à atteindre un équilibre physico-chimique, sont généralement rencontrées dans plusieurs constituants du corps humain, comme les muscles, les tendons, le cartilage etc. De ce fait, ils présentent une bonne biocompatibilité. Ils sont aussi dotés d'une propriété très importante qui est leur biodégradabilité.

Comme la propriété la plus importante des hydrogels et leur capacité d'absorption de l'eau, leurs propriétés mécaniques, leurs propriétés de surface et leurs comportements aux interfaces biologiques, sont tous une conséquence directe de la quantité et de la nature de l'eau emmagasinée dans l'hydrogel [131].

### **III.2.5 Les hydrogels polymériques pour lentilles de contact pour délivrance oculaire de médicament ophtalmique :**

Plusieurs hydrogels polymériques ont été étudiés pour les systèmes d'administration oculaire de médicaments ophtalmiques à base de lentilles de contact souples :

- Les hydrogels polymériques pour les lentilles de contact classiques afin d'absorber et de libérer des médicaments ophtalmiques.
- Les hydrogels polymériques pour les lentilles de contact imbriquées combinées avec une plaque médicamenteuse ou une solution médicamenteuse.
- Les hydrogels polymériques modifiés en surface pour immobiliser les médicaments à la surface des lentilles de contact.
- Les hydrogels polymériques pour l'inclusion de médicaments dans une structure colloïdale dispersée dans la lentille.
- Les hydrogels polymériques contenant des ligands d'ions.
- Les hydrogels polymériques à empreinte moléculaire qui fournissent à la lentille de contact une grande affinité et sélectivité pour un médicament donné [135].

### **III.2.5.1 Hydrogels polymériques pour lentilles de contact conventionnelles pour absorber et libérer des médicaments ophtalmiques :**

Les lentilles de contact souples conventionnelles ont la capacité d'absorber un certain nombre de médicaments lorsque les lentilles sont pré-trempées dans la solution médicamenteuse, les libérant ensuite dans le liquide lacrymal post-cristallin. En alternative, on peut également insérer des lentilles de contact souples conventionnelles dans les yeux puis appliquer des gouttes oculaires. De cette manière, les médicaments peuvent être absorbés et libérés par la lentille de contact souple, minimisant la clairance et la sorption à travers la conjonctive [135].

Plusieurs hydrogels polymères ont été étudiés en tant que système d'administration de médicaments ophtalmiques à base de lentilles de contact souples classiques. Polyhydroxyéthylméthacrylate (pHEMA) qui sont largement utilisés pour préparer des lentilles de contact souples, ont été étudiés pour l'administration de plusieurs médicaments ophtalmiques. Pour améliorer le potentiel du biomatériau hydrogels PHEMA autant que système de délivrance de médicaments ophtalmiques efficace à base de lentilles de contact, la 4-vinylpyridine (VP) et le N-(3-aminopropyl) méthacrylamide (APMA) ont été incorporés au réseau. Les monomères incorporés n'ont pas modifié les propriétés viscoélastiques de la lentille de contact ou l'état de l'eau dans la lentille de contact, mais ont considérablement augmenté la quantité d'ibuprofène (jusqu'à 10 fois) et de diclofénac (jusqu'à 20 fois) chargé dans la lentille.

Les interactions hydrophobes restantes et la densité polymérique élevée des hydrogels pHEMA ont contribué à maintenir le processus de libération pendant au moins 24 h pour l'ibuprofène et pendant près d'une semaine pour l'ibuprofène et pendant près d'une semaine pour le diclofénac [135].

Des chercheurs ont également étudié les hydrogels copolymères de N, N-diméthylacrylamide (DMAAM) et de 2-(N-éthylperfluorooctanesulfonamido) éthyle acrylate (FOSA) pour une application potentielle de systèmes d'administration de médicaments à base de lentilles de contact. Étant donné que les hydrogels de poly (DMAAM) présentent une résistance mécanique plutôt faible, le FOSA, un monomère hydrophobe, peut être incorporé dans les réseaux pour modifier la température de transition vitreuse et la cinétique de sorption et de désorption de l'eau des hydrogels en modifiant la structure, l'emplacement ou la concentration du groupe hydrophobe. Lorsque le maléate de phéniramine (PM) a été utilisé comme

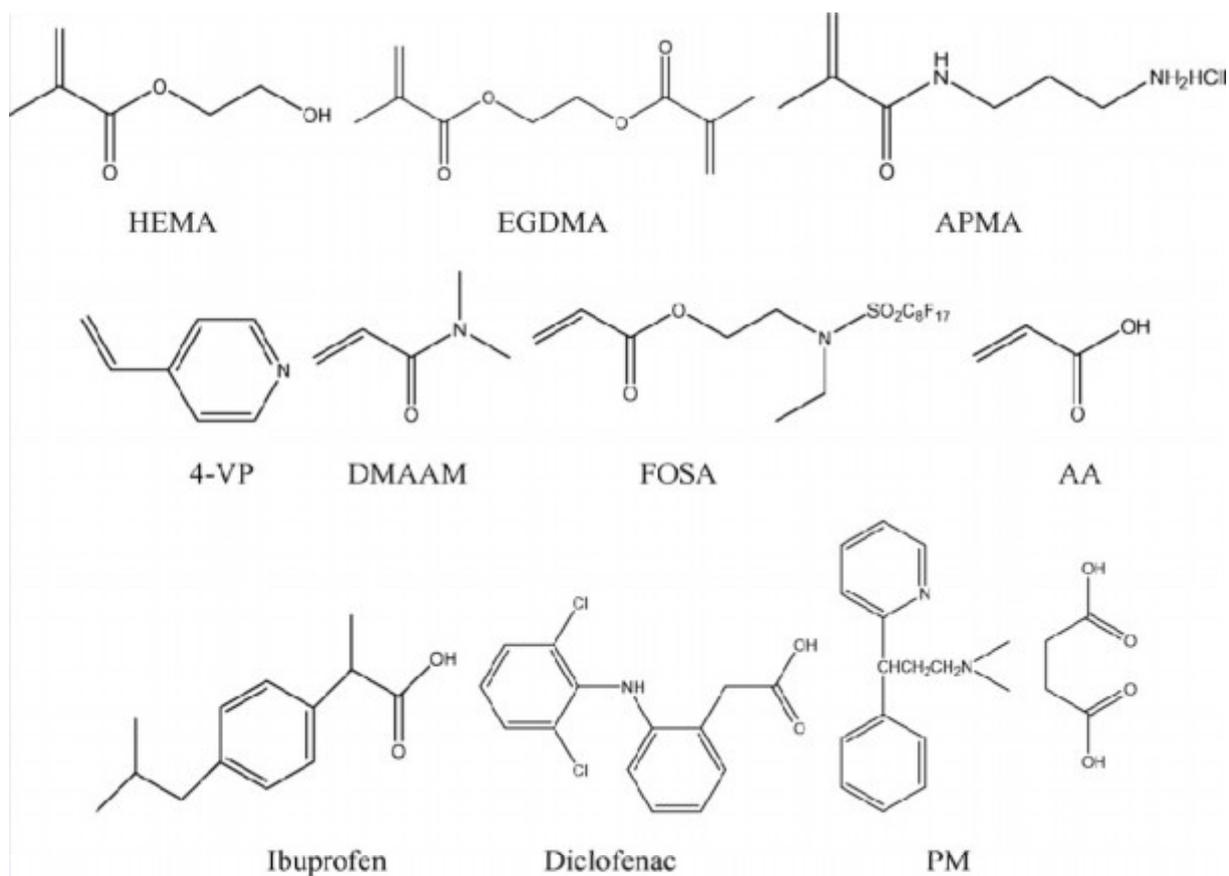
médicament modèle, il a été constaté que la copolymérisation du FOSA avec des hydrogels à base de DMAAM diminuait :

- ✓ La vitesse de pénétration du milieu à travers les hydrogels, le changement de volume des hydrogels pendant le gonflement,
- ✓ La teneur en milieu d'équilibre dans les hydrogels,
- ✓ La vitesse de diffusion du médicament à travers les hydrogels.

Le pH du milieu aqueux dans lequel la substance médicamenteuse diffusait avait un effet beaucoup moins dramatique sur les hydrogels, mais il a été constaté qu'une augmentation du pH du milieu ralentissait légèrement la diffusion de la substance médicamenteuse en diminuant la capacité de gonflement des hydrogels. Des hydrogels de copolymères d'HEMA et d'acide acrylique (AA) ont également été étudiés en tant que système d'administration de médicaments ophtalmiques à base de lentilles de contact

Des lentilles de contact souples à base d'hydrogels contenant du silicium disponibles dans le commerce et d'hydrogels d'alcool polyvinylique (PVA) ont également été examinées pour l'administration de médicaments ophtalmiques. Les résultats ont montré que la capacité des lentilles de contact souples conventionnelles à être un réservoir de médicament dépend fortement de la teneur en eau et de l'épaisseur de la lentille, du poids moléculaire du médicament, de la concentration de la solution de chargement du médicament, de la solubilité des médicaments dans la matrice de gel.

La charge maximale de médicaments que peut contenir la lentille, en les trempant dans les solutions médicamenteuses, est limitée, c'est la raison pour laquelle la plupart des médicaments n'ont pu être administrés que sur quelques heures. Ils ne peuvent donc pas être utilisés pour l'administration à long terme. La figure III.9 montre les structures chimiques des médicaments et des monomères pour lentilles cornéennes souples classiques afin d'absorber et libérer les médicaments ophtalmiques [135].



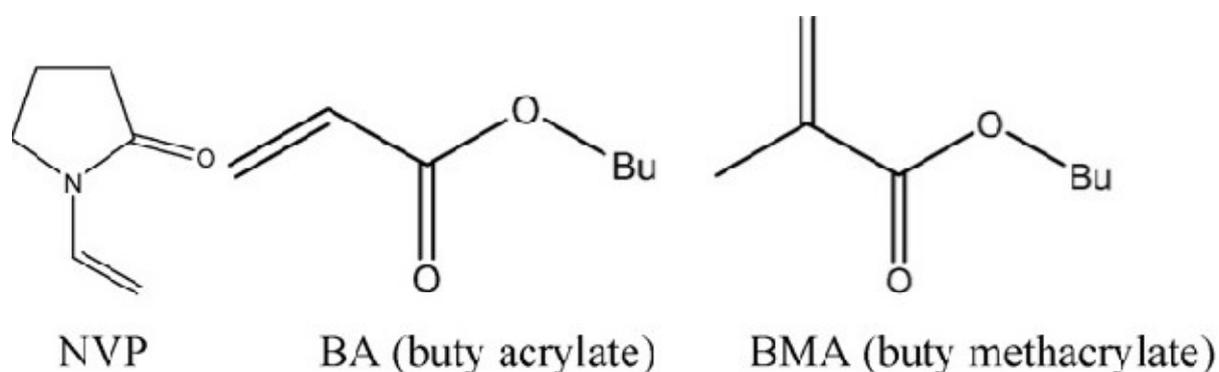
**Figure III.9 : Structures chimiques des médicaments et monomères pour les lentilles de contact souples pour absorber et libérer les médicaments ophtalmiques [135].**

### III.2.5.2 Hydrogels polymériques pour lentilles cornéennes à contact superposées combinant une plaque médicamenteuse ou une solution médicamenteuse :

Une autre méthode pour fabriquer des médicaments ophtalmiques pouvant être délivrés par une lentille de contact souple, consiste à incorporer la solution médicamenteuse ou la plaque de médicament dans une cavité creuse réalisée en liant deux morceaux séparés de matériau de lentille.

Bourlais et coll. ont créé des « plaques de médicaments » (8,0 mm de diamètre, 0,2 mm d'épaisseur et 7,5 mm de courbe de base) en lyophilisant un mélange de lévofloxacine (antibiotique fluoroquinolon) (20, 30 et 40% en poids) et de PVA, revêtu d'une solution de polymère séquencé de styrène- (éthylène/ butène) -styrène (SEBS) (5,0, 7,5 et 10,0% en poids). La plaque de médicament a été placée entre une lentille hydrophile à 55% d'eau (poly-N-vinylpyrrolidone) et une lentille non hydrophile (copolymère d'acrylate de butyle / méthacrylate de butyle). Une évaluation in vivo dans des yeux de lapin albinos a montré que l'administration du médicament dans l'humeur aqueuse avec le système d'administration de

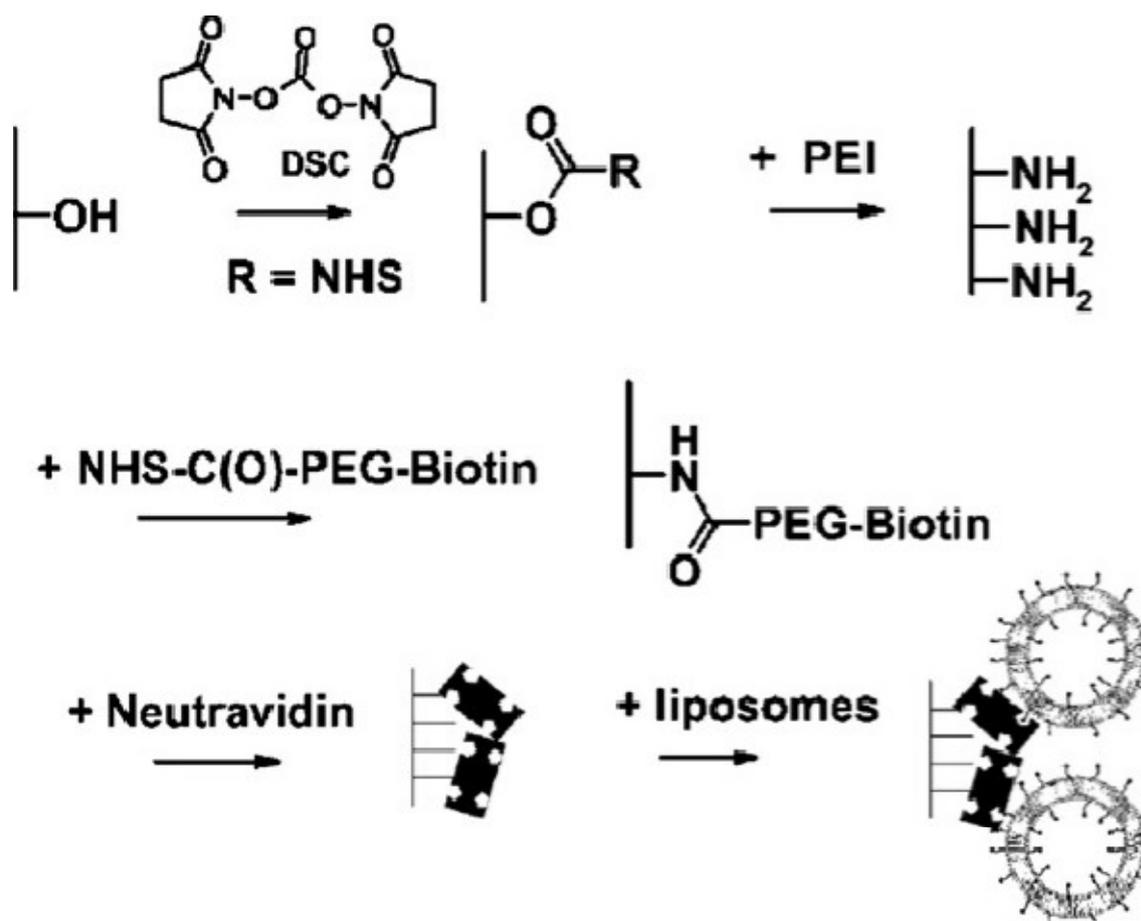
médicament par (SDM) était environ 15 fois plus efficace que l'instillation fréquente de gouttes oculaires. La présence d'une lentille non hydrophile sur le SDM a réduit l'évaporation de la plaque de médicament. Cependant, la perméabilité à l'oxygène et au dioxyde de carbone du système combiné était inférieure à celle recommandée pour le port quotidien sécuritaire des lentilles de contact, la lentille de contact était trop épaisse pour être acceptée et elle s'est avérée inefficace pour administrer des médicaments pendant de longues périodes. Les structures chimiques des monomères pour les matériaux de lentilles de contact souples superposées combinant une plaque de médicament ou une solution de médicament pour la libération de médicaments ophtalmiques sont illustrées à la figure III.10 [135].



**Figure III.10 : Structures chimiques des monomères pour lentilles de contact souples superposées combinant une plaque médicamenteuse ou une solution médicamenteuse pour la libération des médicaments ophtalmiques [135]**

### III.2.5.3 Hydrogels polymériques modifiés en surface immobilisé les médicaments à la surface des lentilles cornéennes :

Des hydrogels polymères modifiés en surface ont été étudiés dans le but d'immobiliser des médicaments ophtalmiques sur la surface de lentilles de contact souples jetables commerciales et de les rendre utilisables pour traiter les maladies oculaires, le processus d'immobilisation des médicaments ophtalmiques sur la lentille de contact souple modifiée en surface est présenté dans la figure III.11.



**Figure III.11 : Immobilisation de médicaments ophtalmiques sur la surface molle modifiée en surface pour les lentilles de contact [135].**

Dans la première étape, la polyéthylène imine était liée de manière covalente aux groupes hydroxyle disponibles sur la surface d'une lentille de contact commerciale.(Hioxifilcon B), suivi par des molécules de NHS – PEG – biotine liées aux groupes amine présent en surface par la chimie du carbodiimide. La Neutravidin a ensuite été liée à la couche de PEG-biotine, et des liposomes contenant des lipides PEG-biotinylés ont été ancrés sur la Neutravidin immobilisée en surface. L'ajout consécutif d'autres couches de Neutravidin et de liposomes a permis la fabrication de multicouches. Des multicouches de liposomes ont également été produites en exposant des lentilles de contact revêtues de Neutravidin à des agrégats de liposomes produits par l'ajout de biotine libre en solution.

La cinétique de libération d'un colorant fluorescent a démontré que des liposomes intacts avaient été immobilisés sur la surface de la lentille de contact, la stabilité montrant une dépendance à la température. Les liposomes liés en surface peuvent être stockés jusqu'à 1 mois à 48 °C avec peu de libération de leur contenu. Le schéma multicouche utilisé fournit

une forte liaison inter faciale, consistant en une liaison covalente ou une affinité biotine / avidine entre les couches individuelles, minimisant ainsi le risque de détachement des liposomes des surfaces des lentilles de contact. Les inconvénients de ce procédé comprennent le risque que les liposomes se détachent de la surface des lentilles de contact, et le schéma multicouche des liposomes diminue la perméabilité à l'oxygène, bien que le risque que les liposomes se détachent de la surface puisse être diminué. La vitesse de libération des médicaments ophtalmiques à partir des liposomes s'est avérée présenter un comportement indicatif du contrôle de la diffusion, ainsi le profil de libération est difficile à réguler [135].

#### **III.2.5.4 Hydrogels polymériques pour l'inclusion de médicaments dans une structure colloïdale dispersée dans la lentille :**

Les chercheurs ont dispersé des gouttes de microémulsion de médicaments ophtalmiques dans des lentilles de contact souples pour traiter les affections oculaires. Premièrement, des formulations de médicaments ophtalmiques ont été encapsulées dans des liposomes de dimyristoyle phosphatidylcholine (DMPC), et les liposomes chargés de médicaments ont été dispersés dans le matériau de la lentille.

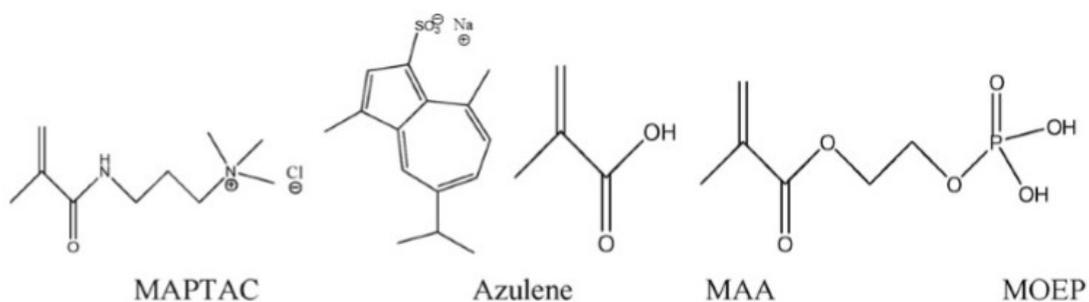
Si la taille des nanoparticules et les charges sont suffisamment faibles (la valeur exacte dépend de la différence de l'indice de réfraction entre le gel et les particules), la lentille chargée de particules reste transparente. Lors de son insertion dans l'œil, le médicament diffusera à partir des particules, voyagera à travers la matrice de la lentille et pénétrera dans le film lacrymal pré-lentille (FLPL) et le film lacrymal post-lentille (FLPOL). La matrice d'hydrogels pHEMA a été synthétisée par polymérisation radicalaire en masse ou en solution du monomères HEMA en présence d'un réticulant tel que l'éthylène glycol-di méthacrylate (EGDMA). L'addition de gouttes de microémulsion chargées de médicament dans le milieu de polymérisation entraîne une dispersion des particules dans la matrice d'hydrogels. En présence de lentille, les molécules de médicament ont un temps de séjour beaucoup plus long dans le film lacrymal post-lentille que de 2 min, ce qui correspond à l'application topique de médicaments sous forme de collyre [135].

Ce temps de séjour, plus long, entraînerait vraisemblablement un flux de médicament plus élevé à travers la cornée et réduirait l'absorption du médicament dans la circulation sanguine à travers la conjonctive ou le conduit nasolacrimal. De plus, du fait de la lente diffusion des molécules de médicament à travers les particules et la matrice de lentille, les lentilles de

contact chargées de médicament pourraient fournir une libération continue de médicament pendant des périodes prolongées. Cependant, il a été trouvé que la transparence des lentilles de contact chargées en microémulsion diminuait avec l'augmentation de la charge de microémulsion, et le système était instable pendant la conservation et le transport parce que les médicaments chargés diffusaient dans la matrice de gel. Un autre inconvénient de ce type d'administration de médicament ophtalmique par des gels chargés de nanoparticules est la vitesse de libération décroissante [135].

### III.2.5.5 Hydrogels polymériques contenant des ligands ioniques :

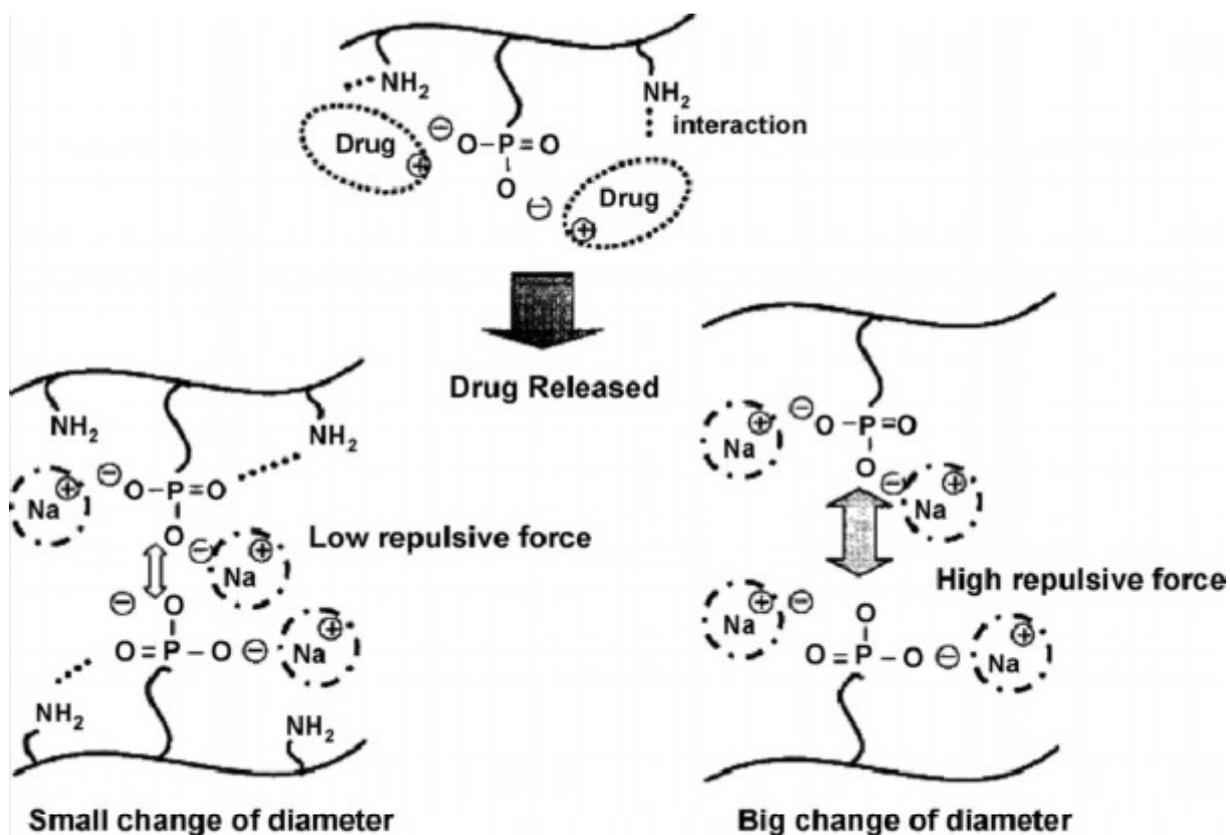
Des polymères hydrogels contenant un ligand ionique ont été synthétisés pour un système d'administration oculaire de médicaments ophtalmiques à base de lentilles de contact. Les médicaments ophtalmiques ionisés étaient liés dans les lentilles de contact souples par l'intermédiaire de ligands ioniques et libérés dans le liquide lacrymal par échange d'ions. Les hydrogels contenant des groupes fonctionnels cationiques dans leur chaîne latérale ont été étudiés par copolymérisation de chlorure de méthacrylamidepropyltriméthylammonium (MAPTAC) et de HEMA [135]. (les structures chimiques du médicament modèle et des monomères pour les matériaux de lentilles de contact souples contenant des ligands ioniques cationiques sont illustrées à la figure III.12), et leur capacité à stocker le médicament anionique sur la base d'une réaction d'échange d'ions a été examinée.



**Figure III.12 : Structures chimiques de médicament modèle et monomères pour les matériaux de lentilles de contact souples contenant un ligand ionique [135].**

On s'attend à ce que le médicament anionique incorporé soit libéré dans des conditions physiologiques. Un changement de taille dans les hydrogels a été trouvé avant et après la libération de médicament [135]. (le changement de taille pendant la libération de médicament

d'hydrogels polymères contenant un ligand ionique pour des systèmes d'administration de médicament ophtalmique à base de lentilles de contact souples est schématiquement illustré sur la figure III.13 ; cependant, l'addition d'un monomère anionique tel que l'acide méthacrylique (MAA) ou le phosphate d'acide 2-méthacryloxyéthylique (MOEP) à la composition mentionnée ci-dessus était efficace pour empêcher le changement de taille.



**Figure III.13 : Changement de taille pendant la libération du médicament des hydrogels polymériques contenant un ligand ionique pour les systèmes d'administration de médicaments ophtalmiques à base de lentilles de contact souples [135].**

### III.2.5.6 Hydrogels polymériques à empreinte moléculaire :

Des hydrogels polymères à empreinte moléculaire ont récemment été étudiés sur des biomatériaux pour les systèmes d'administration de médicaments ophtalmiques à base de lentilles de contact. En général, la préparation de polymères à empreinte moléculaire implique l'auto-assemblage de monomères fonctionnels et de molécules cibles, suivi d'une polymérisation avec un agent de réticulation en présence d'un solvant inerte comme porogène.

Lors du retrait des molécules cibles, des cavités qui peuvent reconnaître les caractéristiques spatiales et les préférences de liaison des molécules cibles sont créées, conférant à la lentille de contact une affinité et une sélectivité élevées pour un médicament donné. Bien que la polymérisation soit généralement effectuée dans un solvant organique pour donner une structure macroporeuse qui permet aux molécules cibles d'accéder aux sites imprimés, on peut éviter l'utilisation de tout solvant, en profitant de l'état liquide des monomères en préparation des polymères hydrogels à empreinte moléculaire. Des hydrogels polymères à empreinte moléculaire ont été préparés par dissolution de di méthacrylate d'éthylène glycol (EGDMA, réticulant) dans HEMA avec de l'acide méthacrylique (MAA, monomère fonctionnel) ou du méthacrylate de méthyle (MMA, monomère fonctionnel) et avec du maléate de timolol (modèle, médicament pour augmenter la pression dans l'œil). L'initiation de la polymérisation se fait par addition de 2,2-azobis (isobutyronitrile) (AIBN, initiateur), résultant en une lentille de contact et un dispositif de libération de timolol. La cinétique de libération du timolol dans du NaCl à 0,9%, du tampon phosphate (pH 7,4) et du liquide lacrymal artificiel, et la capacité de charge du timolol à divers pH ont démontré que l'absorption d'eau et la libération de timolol présentent une cinétique fickienne. L'incorporation de MAA en tant que comonomère augmente la capacité de charge du timolol à des niveaux thérapeutiquement utiles tout en conservant les caractéristiques de libération appropriées [135].

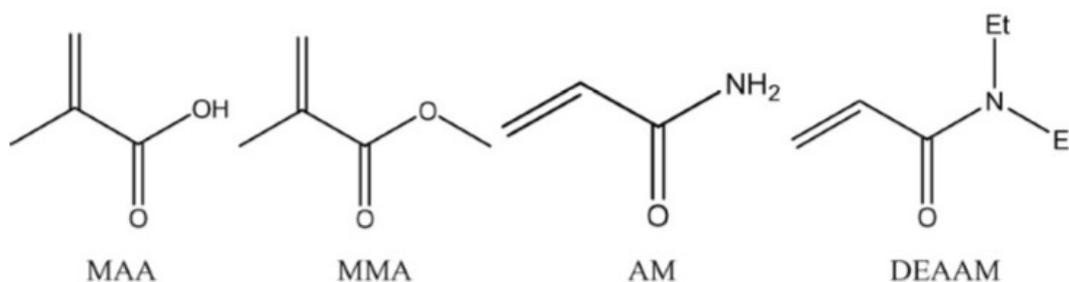
Un autre type d'hydrogels à empreinte moléculaire a été préparé en considérant la préformation de complexes entre l'acide méthacrylique (monomères fonctionnels), le timolol (molécules cibles), la polymérisation avec le N, N-diéthyl acrylamide (DEAAM) et le di-méthacrylate d'éthylène glycol (EGDMA, réticulant) par irradiation UV à température ambiante. Après polymérisation, les molécules de timolol ont été éliminées par lavage. Lorsque les gels ont été immergés dans des solutions de timolol, les gels imprimés ont adsorbé une plus grande quantité de timolol que les gels non imprimés correspondants. Les lentilles de contact imprimées ont considérablement amélioré l'affinité des hydrogels pour le timolol [135].

Ces résultats indiquent que les sites d'adsorption capables de capturer les molécules cible ont été encodées efficacement dans le réseau polymère par la technique d'impression moléculaire et, en conséquence, ont amélioré la capacité de charge de médicament dans les gels. Les lentilles de contact chargées imprimées ont pu prolonger la libération de timolol dans une solution aqueuse de NaCl à 0,9% pendant plus de 24 h.

Bien que tous les résultats indiquent que la capacité de charge médicamenteuse des lentilles de contact a été améliorée par la méthode d'impression moléculaire, et que les hydrogels imprimés ont montré une plus grande affinité pour les molécules de matrice, il y a quelques inconvénients :

- ✓ La charge maximale de médicament était limitée par les molécules modèles et les monomères fonctionnels,
- ✓ Les lentilles de contact se déformaient lors de la libération du médicament.
- ✓ Il est difficile de régler le profil de libération des médicaments.

Les structures chimiques de certains monomères des polymères hydrogels à empreinte moléculaire pour les systèmes d'administration de médicaments ophtalmiques à base de lentilles de contact sont illustrées sur la figure III.14.



**Figure III.114 : Les structures chimiques de certains monomères des polymères hydrogels à empreinte moléculaire [135].**

## III.2.6 Les caractéristiques des lentilles de contact hydrogels :

### III.2.6.1 Les propriétés optiques :

Dans un premier temps, les matériaux de lentilles de contact doivent avoir des propriétés optiques appropriées. La valeur de transmission lumineuse minimale est de 95%. De plus, les hydrogels pour les lentilles de contact doivent avoir un indice de réfraction similaire à celui de la cornée qui est d'environ 1,37. Pour la plupart des hydrogels, l'indice de réfraction dépend de la teneur en eau ; il diminue de façon quasi-linéaire avec l'augmentation de la teneur en eau (de 1,46 à 1,48 à 20% de teneur en eau et 1,37 - teneur en eau de 1,38 à 75%) [133].

### III.2.6.2 La teneur en eau et la mouillabilité :

Le réseau polymère d'un hydrogel contient des groupements hydrophiles et, par conséquent, gonfle dans l'eau. Grâce à ce gonflement, le matériau devient souple avec un comportement élastique. La quantité d'eau absorbée par l'hydrogel est généralement décrite par la teneur en

eau à l'équilibre (EWC), et cette propriété a une forte influence sur les propriétés de surface, les propriétés mécaniques et les propriétés de transport. Cette caractéristique est définie comme la quantité d'eau (en pourcentage) dans le gel hydraté à l'équilibre. Selon la teneur en eau, le transport de l'eau et des ions dissous est plus ou moins facilité. Cela est crucial pour la fourniture de nutriments essentiels et l'élimination des déchets et débris mais assure aussi le déplacement de la lentille sur l'œil. Ainsi, la perméabilité aux ions  $\text{Na}^+$ , élément important du liquide lacrymal, est entravée dans les gels avec une teneur en eau inférieure à 20%. Une perméabilité hydraulique et aux ions  $\text{Na}^+$  de  $0,2 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{sec}$  est nécessaire pour le déplacement adéquat de la lentille.

Les propriétés de la surface du matériau peuvent avoir un effet essentiel sur certaines caractéristiques d'une lentille comme le confort, la transparence optique et le temps d'usage. Une surface mouillante permet la formation d'un film lacrymal continu entre la surface arrière de la lentille et de l'épithélium cornéen, ce qu'est essentiel pour la biocompatibilité. L'énergie superficielle, évaluée par la mesure de l'angle de contact avec l'eau (ou un autre liquide) est généralement autour de  $25^\circ$  et varie avec EWC, elle augmente graduellement jusqu'à environ  $\text{EWC} = 30\%$  [133].

### **III.2.6.3 La transmissibilité et la perméabilité à l'oxygène :**

La perméabilité à l'oxygène est décrite comme étant le produit  $D \cdot k$  entre la diffusivité du matériau  $D$  et sa solubilité à l'oxygène  $k$ , avec pour unité le barrer. La transmissibilité de l'oxygène correspond à la perméabilité du matériau à l'oxygène divisée par l'épaisseur de la lentille.

La perméabilité à l'oxygène des hydrogels est essentiellement dépendante de leur teneur en eau en raison de la plus grande affinité de l'oxygène vis-à-vis de l'eau que du matériau. Toutefois, un comportement inverse est observé pour les hydrogels siloxane à cause de leur mécanisme spécifique de transport de l'oxygène. La relation entre EWC des hydrogels conventionnels et la perméabilité à l'oxygène est définie comme:  $Dk = 1.67 \cdot 10^{-3} \cdot \text{EWC}$ . Dans le cas de gels conventionnels, l'eau adsorbée par la matrice joue le rôle principal dans le mécanisme de diffusion de l'oxygène [133].

### **III.2.6.4 Les propriétés mécaniques :**

Les lentilles de contact doivent répondre à un certain nombre de contraintes mécaniques spécifiques. On citera, à titre d'exemple, sa tenue, son ajustement sur l'œil, son confort, propriétés d'usage qu'il faut traduire en propriétés mécaniques de l'hydrogel et donc en

module de Young. La notion de confort peut être le plus facilement atteinte à partir d'un hydrogel souple qui se fixe facilement sur la cornée et qui a peu d'interaction (friction) avec les paupières. Cette notion implique donc un niveau élevé de flexibilité et une réduction de la dureté. Les lentilles souples ont une faible résistance à la déchirure et à la traction en comparaison avec les lentilles rigides perméables aux gaz. Le module d'élasticité de la lentille de contact ( $E$ ) a aussi un impact sur l'adhérence du matériau sur l'épithélium cornéen et donc sur la notion de confort. Son augmentation pour une lentille souple facilite la manipulation, mais peut aussi provoquer diverses réactions infectieuses. Un bon compromis est admis pour une gamme de valeurs comprises entre 0,2 et 0,5 MPa, proches du module d'élasticité de la cornée humaine mesurée entre 0,2 et 0,4 MPa [133].

### **III.2.7 Impact de la structure de l'hydrogel sur la lentille :**

Pour toutes les méthodes d'incorporation du médicament dans la matrice polymérique de la lentille, il a été remarqué que chacune d'elles influençait la quantité chargée, le mécanisme ainsi que sa cinétique de libération, les quantités libérées et la sensibilité aux stimuli environnants. En plus de ces facteurs, la structure de l'hydrogel influence massivement les propriétés de libération et de confort de la lentille de contact. Comme il a été discuté précédemment, le taux de réticulation de la lentille influence la libération en réduisant la mobilité du principe actif dans l'hydrogel à haut taux de réticulation [118].

Le choix du monomère constituant la structure primaire de la lentille aura aussi un impact significatif concernant ces paramètres. Des études menées sur des lentilles cornéennes souples imprimées de timolol ont évalué l'impact de la structure d'hydrogel. Il a été évalué qu'avec le timolol imprimé, les libérations les plus rapides étaient obtenues avec les matrices les plus hydrophiles telles que celles à base de 1-(tristriméthyl-siloxysilylpropyl)-méthacrylate et celles à base de MMA et N,N'-diméthylacrylamide (DMAA). À l'inverse, une libération plus lente était obtenue avec les matrices plus hydrophobes de HEMA et de N,N'-diéthylacrylamide (DEAA), dû à des interactions hydrophobes plus nombreuses pour les principes actifs légèrement hydrophobes. De plus, il a été remarqué que chacun des différents monomères utilisés réagissait différemment à la chaleur tant au niveau de leur module élastique que de leur absorption en eau.

Des tendances similaires ont été observées sur le monomère utilisé dans le développement de lentilles cornéennes à base de silicone (rigide et perméable aux gaz). Une structure à base de HEMA contenant des co-monomères plus hydrophobes à base de 1(Bis (triméthylsiloxy) méthylsilyl) propoxy-3-métacryloxy-2-propanol ou de PDMS permettent de réduire significativement les vitesses de libération comparativement aux matrices de pHEMA seules. L'affinité du principe actif étant plus importante pour les groupements hydrophobes. Ces groupements hydrophobes ont même tendance à réduire les vitesses de libération initiales, permettent un meilleur contrôle de la libération. L'inverse est aussi applicable : en utilisant des surfactants de silicones polymérisables ou du DMAA un peu plus hydrophiles, ils augmentent le contenu en eau de la matrice et réduisent l'affinité de la molécule pour la lentille cornéenne.

L'incorporation de charges ioniques avec des co-monomères tels que le MAA, permet d'améliorer, en raison des interactions électrostatiques, le chargement de médicament par immersion des lentilles cornéennes sans toutefois en changer significativement les profils de libération [118].

La porosité des structures des lentilles cornéennes est aussi un facteur important. Elle permet de maintenir une quantité d'eau suffisante pour les lentilles souples alors que les lentilles rigides permettent d'être plus perméable à l'oxygène. La porosité influence aussi la charge de la lentille en médicament par immersion, augmentant avec la porosité, mais n'aurait pas d'impact sur les libérations [118].

Comme mentionné précédemment à plusieurs reprises, le choix du principe actif a également une influence importante sur les vitesses de libération. La polarité incluant le caractère hydrophile/hydrophobe de la molécule choisie aura un impact avec sa masse moléculaire sur la diffusion de celle-ci dans le réseau d'hydrogel ainsi que son affinité avec celui-ci. Des différences marquantes entre les libérations du maléate de timolol et le HPMC en sont un exemple. De plus, une étude portant sur l'incorporation de PVP de différentes masses moléculaires dans des lentilles ont observé des libérations plus rapides pour les plus petites masses moléculaires (44 kDa – 54 kDa) de PVP que celles plus élevées (1000 kDa à 1500 kDa). Il a d'ailleurs été observé que l'utilisation de PVP non lié au réseau de la lentille cornéenne a permis une meilleure hydratation et un confort accru par une réduction du coefficient de friction de la lentille avec le PVP.

Ainsi, un choix minutieux de la matrice polymérique et du principe actif est important pour viser une application précise ou une application plus générale. Il sera important de prendre en compte l'innocuité, la biocompatibilité du polymère ainsi que la composition nécessaire en eau pour obtenir les propriétés souhaitées de la lentille cornéenne [118].

CHAPITRE IV :  
ETAT DE L'ART SUR  
L'UTILISATION DES  
POLYMÈRES HYDROGELS  
DANS LES LENTILLES DE  
CONTACT POUR LA  
DÉLIVRANCE DE  
MÉDICAMENTS  
OPHTALMIQUES

#### **IV.1 Problématique :**

L'œil est un organe relativement isolé dans le corps, avec de nombreuses barrières et mécanismes qui limitent l'entrée de substances étrangères dans l'œil. Ceux-ci incluent, entre autres, la cornée, le réflexe de clignement, la barrière hémato-aqueuse, la barrière hémato-rétinienne et le système de drainage nasolacrimal. Collectivement, ces systèmes rendent l'administration de médicaments, à la fois au segment antérieure et postérieure de l'œil, plus difficile [136].

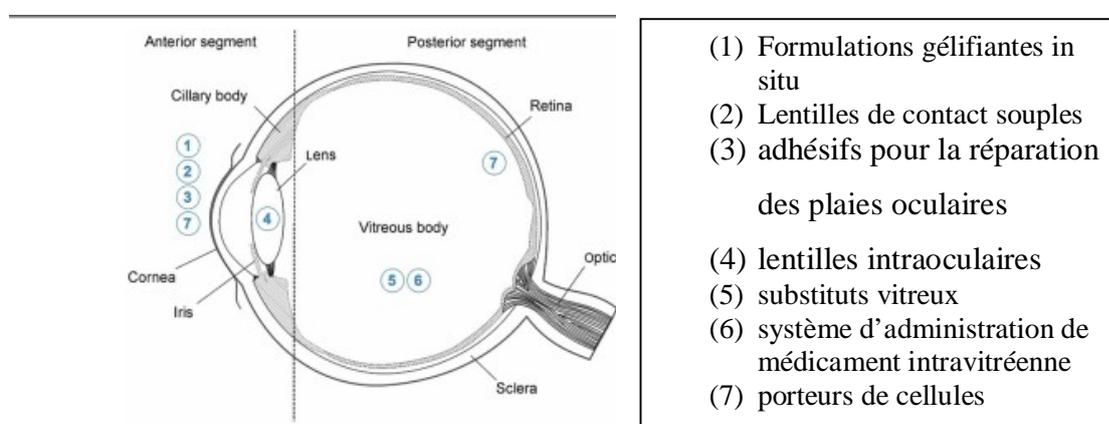
L'administration oculaire de médicaments utilisant des formes pharmaceutiques traditionnelles, y compris les gouttes ou les pommades oculaires, entraîne une faible biodisponibilité, ainsi que la nécessité de faire plusieurs applications par jour, avec le risque conséquent de non-conformité thérapeutique. Bien que plusieurs tentatives aient été faites pour augmenter la biodisponibilité dans les formes pharmaceutiques conventionnelles, ces efforts n'ont pas été entièrement satisfaisants.

Dans ce contexte, les lentilles de contact sont présentées comme des systèmes de délivrance de médicament qui remédient largement à ces deux problèmes majeurs et offrent d'autres avantages. Les principales techniques utilisées pour atteindre cet objectif sont l'immersion dans des solutions médicamenteuses, l'utilisation de barrières de vitamine E, l'impression moléculaire, les systèmes colloïdaux, etc. Bien que l'utilisation de lentilles de contact comme vecteur pour la libération d'ingrédients actifs soit une stratégie relativement nouvelle, il existe déjà de nombreuses études et essais qui la soutiennent.

#### **IV.2 Les hydrogels dans les systèmes de délivrance oculaires :**

Les hydrogels ont été largement étudiés dans l'industrie médicale pour un certain nombre d'objectifs ; y compris l'administration de médicaments et l'ingénierie tissulaire. Ces systèmes sont composés de polymères qui sont capables de gonfler lorsqu'ils sont placés dans l'eau ou dans un environnement aqueux. Les hydrogels ont été étudiés comme systèmes d'administration de médicaments car ils sont capables de contenir, à l'intérieur de la matrice réticulée, un certain nombre de substances différentes. Ceux-ci vont des molécules hydrophobes et hydrophiles ainsi que les micro et macromolécules.

En raison du fait que les hydrogels sont polyvalents et peuvent être modifiés pour exploiter l'environnement et la fonction pour laquelle ils sont conçus ; ces systèmes sont très avantageux dans l'administration efficace de médicaments dans les yeux [137]. La figure IV.1 indique les différentes applications potentielles des hydrogels dans l'administration oculaire de médicaments. Ceux-ci incluent la délivrance de médicaments à la fois aux segments antérieur et postérieur de l'œil qui aideront à surmonter les barrières physiologiques. Les formulations topiques possibles pour l'administration au segment antérieur comprennent des systèmes qui se gélifient à l'application (formulations gélifiantes in situ) et lentilles de contact. Les formulations destinées au segment postérieur comprennent les injections intravitréennes, qui sont rendues plus efficaces par la technologie hydrogel et systèmes de support cellulaire [138].

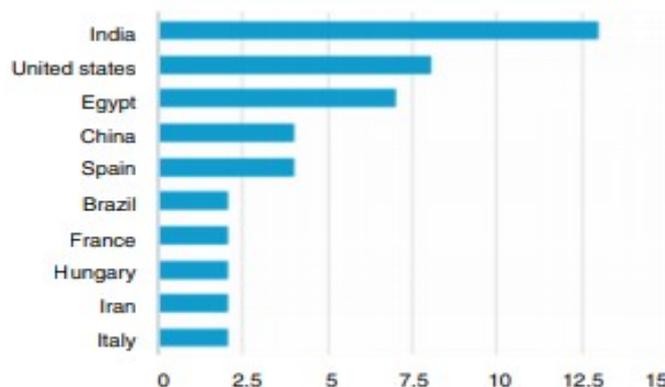


**Figure IV.1: Mise en évidence de l'application potentielle des hydrogels dans l'administration oculaire de médicaments [139].**

### IV.3 Objectifs de l'étude :

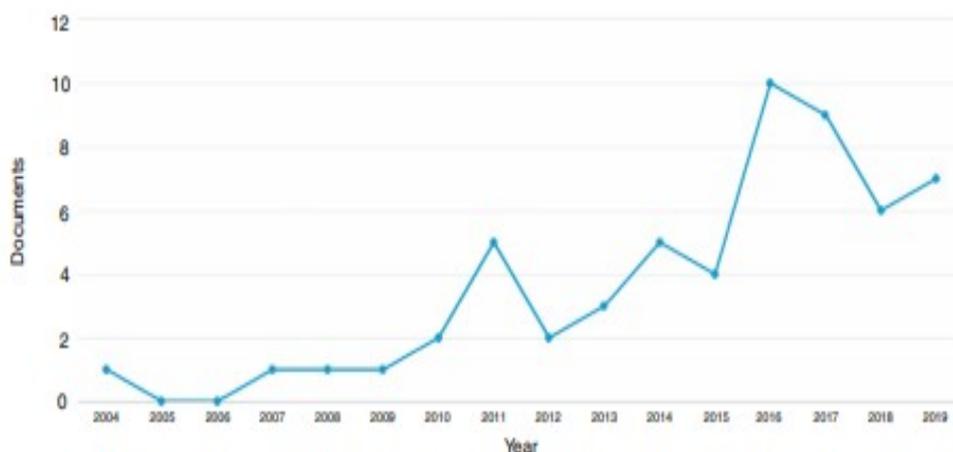
La présente revue bibliographique a été effectuée en recherchant des informations dans des bases de données telles que Google Scholar, Web of Science, Scopus ou Science Direct. Cette recherche était axée sur les lentilles de contact utilisées pour libération oculaires de Médicaments ophtalmiques, ainsi que celles impliquant des polymères hydrogels, faites sur les bases de données susmentionnées utilisant les descripteurs ou mots clés suivants en langue anglaise ou française : lentilles de contact, administration de médicaments, administration ophtalmique et biodisponibilité oculaire, hydrogels sur une plage d'années allant de 2016 jusqu'à 2020 [140].

Les figures suivantes illustrent la répartition des productions scientifiques par pays (Figure IV.2), le nombre d'articles par an (Figure IV. 3) et la répartition par domaine de connaissances (Figure IV. 4).



**Figure IV.2 : Répartition de la production scientifique par pays [140].**

Les résultats sur la production par pays (figure IV.2) indiquent des différences significatives entre les 3 premiers pays producteurs (Inde, États-Unis et Égypte) et le reste. En ce qui concerne le nombre d'articles publiés par an (Figure IV.3), l'évolution montre une nette augmentation de l'intérêt apporté à ces systèmes en tant que vecteurs de médicaments.



**Figure IV.3 : Nombre d'articles publiés par an [140].**

Enfin, la Figure IV.4 montre les domaines scientifiques des différentes publications. Comme on pouvait s'y attendre, le pourcentage le plus élevé concerne le domaine de la technologie pharmaceutique et pharmacologique avec environ 63% des publications.

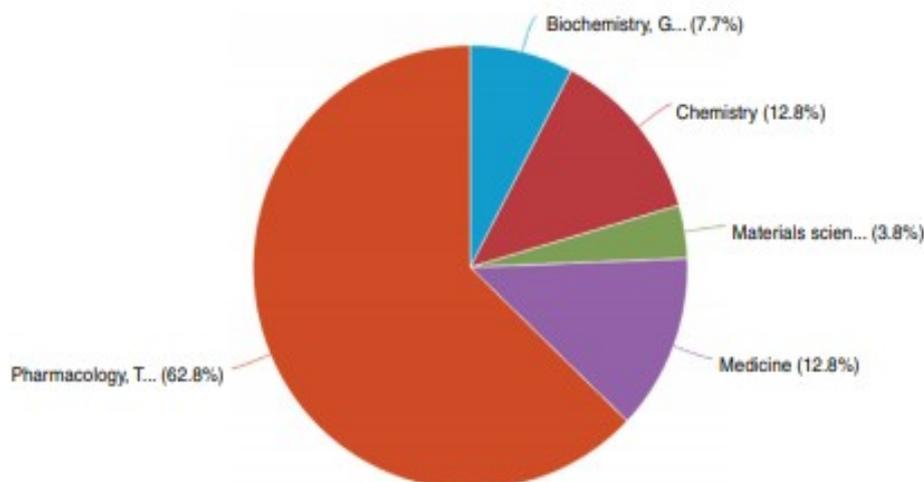


Figure IV.4 : Pourcentage d'articles publiés par domaine de connaissances [140].

#### IV.4 Traitement des pathologies oculaires avec lentilles cornéennes contenant des médicaments :

Les résultats les plus intéressants, selon les différentes pathologies oculaires, sont représentés dans ce qui suit et ceci d'après l'article de M.A. Holgado, A. Anguiano-Domínguez, L. Martín Banderas « *Contact lenses as drug-delivery systems: a promising therapeutic tool* » publié en 2019 : L'objectif général de cet article étant de décrire les développements nouveaux dans l'utilisation des lentilles de contact comme mode d'administration des principes actifs pour le traitement des pathologies oculaires. Ces dispositifs ont été utilisés pour les pathologies de la surface oculaire ainsi que sur les pathologies des segments antérieurs et postérieurs. Un résumé des pathologies et des médicaments les plus étudiés se trouvera dans ce qui suit [141].

##### IV.4.1 Les Antibiotiques :

L'administration de ce type de médicament a une grande importance parce que certaines conditions infectieuses exigent des doses quotidiennes multiples. Une libération de moxifloxacine de 24 heures a été obtenue après immersion des lentilles de contact dans une solution contenant le médicament. Un certain nombre de paramètres ont été étudiés dans ce procédé et il a été conclu qu'un facteur fondamental était la composition de la solution médicamenteuse, c-à-d un tampon phosphate adéquat et une solution de larmes artificielles.

La libération a été plus lente sous cette dernière forme, probablement en raison de la viscosité [142]. Le même médicament a été utilisé dans les lentilles cornéennes avec de l'acide hyaluronique comme agent de confort, donnant naissance à une lentille « lentille à double action ». La libération portée à 48h en plus d'éviter le « syndrome des yeux rouges » en raison de l'utilisation de l'acide hyaluronique [143].

#### **IV.4.2 Les Corticoïdes :**

Ce groupe de médicaments est largement utilisée par voie oculaire, un exemple étant la dexaméthasone. Ce médicament a été ajouté à des lentilles avec une barrière de vitamine E pour atteindre la libération dans une période comprise entre 7 et 9 jours [144]. La dexaméthasone a également été incluse dans le chitosan comme nanoparticule [144]. Après la fabrication de ces particules elles ont été mélangées avec des monomères de HEMA, suivie de polymérisation pour obtenir la lentille. Ces lentilles d'une épaisseur de 50  $\mu$ m et une transmission comprise entre 95 et 98 %. Des études in vitro ont montré que le médicament a été libéré pendant 10 jours, atteignant des niveaux constants jusqu'à 22 jours. Cette biodisponibilité accrue qui a atteint 72% en comparaison aux gouttes oculaires pendant les 10 premiers jours [145].

Une étude supplémentaire sur la prednisolone a obtenu des résultats semblables. Les lentilles de contact ont été immergées dans une suspension contenant des nano-capsules de ce médicament. L'analyse SEM révèle l'adhérence des nano-capsules à la surface de la lentille sans modifier ces paramètres tels que la transparence et la perméabilité et le profil de libération du médicament constant dans le temps [146].

#### **IV.4.3 Les Anti-inflammatoires :**

En utilisant la méthode d'impression moléculaire, le diclofénac sodique a été ajouté aux lentilles de PHEMA réticulées avec le polyéthylène glycol di-méthacrylate. Il a été démontré que le médicament a interagi, avec les polymères constituant la lentille, par voie ionique, permettant d'atteindre une libération d'ordre zéro pendant 48h. Une autre stratégie menée avec le même principe actif impliquant son inclusion dans des lentilles avec de multicouches d'alginate-chitosan-alginate déposées sur la surface de la lentille. Cette couche dense, homogène et hautement hydrophile, assurant une libération du diclofénac pendant une semaine [147].

#### **IV.4.4 Les Immunosuppresseurs :**

La cyclosporine A est presque insoluble dans l'eau et pour une utilisation ophtalmique, il est formulé uniquement sous forme d'émulsion. Cela implique certains inconvénients tels qu'une vision floue, une douleur au site d'instillation, irritation et larmoiement. Pour ces raisons il pourrait être très utile et bénéfique pour le patient d'utiliser un système d'administration plus adéquat et plus confortable. La cyclosporine a été incluse dans les lentilles de contact comprenant des barrières de vitamine E, atteignant des profils de libération d'ordre zéro pour une période approximative d'un mois [148]. La pirféridone est utilisée pour les brûlures chimiques alcalines, une cause importante de cécité cornéenne. Ce médicament était inclus dans les lentilles de contact avec barrières de vitamine E, obtenant des résultats montrant une augmentation de la biodisponibilité de 40% par rapport au même médicament formulé sous forme de gouttes ophtalmiques [149].

#### **IV.4.5 L'allergie oculaire :**

Une double approche est envisagée pour ce type de pathologie, c'est-à-dire la capacité des lentilles cornéennes à agir comme barrière physique contre les antigènes en suspension dans l'air et l'utilisation de ces mêmes lentilles pour libérer des médicaments ophtalmiques. Cette double action pourrait améliorer la symptomatologie de certaines allergies oculaires [150]. La prise en charge thérapeutique de l'allergie oculaire implique différents types de médicaments en fonction de la gravité des symptômes et la réponse au traitement. Une approche préventive impliquée avec des stabilisateurs de mastocytes afin de diminuer la libération d'histamine et/ou une approche avec des antihistaminiques pour prévenir l'action de l'histamine précédemment libérée.

Un exemple du premier groupe comprend le cromoglycate de sodium et le kétotifène pour le deuxième groupe. Dans les deux cas, la mise en circulation est relativement rapide, principalement pendant les premières heures et jamais au-delà de 4h [151].

Soluri et al ont utilisé 14 différents types de lentilles de contact immergées pendant 24h dans une solution de kétotifène. Les résultats étaient très semblables malgré la vaste gamme de compositions des lentilles, c'est-à-dire que la majorité du médicament a été libéré dans la

première heure, conduisant à penser que l'immersion de la drogue dans la lentille n'a pas produit de profils de libération prolongée [152].

Des études supplémentaires avec l'olopatadine par la méthode d'impression moléculaire démontrant des niveaux adéquats d'administration de médicaments pendant une journée complète, minimisant l'irritation oculaire et la libération de l'histamine [153].

#### **IV.4.6 Le glaucome :**

Cette maladie chronique caractérisée par une pression intraoculaire nécessite une administration à long terme de médicaments. En général la voie d'administration pharmaceutique se fait par gouttes oculaires. Dans le traitement du glaucome, il est essentiel de maintenir des niveaux thérapeutiques constants pendant une période indéterminée. Par conséquent, une libération d'ordre zéro serait parfaite. Les recherches *in vitro* utilisant des lentilles commerciales immergées dans une solution médicamenteuse a démontré les mêmes résultats que d'autres types de médicaments, c.-à-d une libération rapide et non contrôlée [154].

Des lentilles cornéennes avec une barrière à la vitamine E ont également fait l'objet des recherches pour le traitement du glaucome. Des expériences ont été effectuées avec le timolol et la dorzolamide [153], un temps de libération est de 4 à 84h dans des études *in vivo* réalisées avec des chiens glaucomateux contrairement aux chiens traités avec des gouttes oculaires.

L'impression moléculaire a également été testée avec du timolol. Le MAA était le monomère de fonction choisi utilisé dans des lentilles en PHEMA. On a observé que l'ajout de le MAA entraîne une augmentation significative de la capacité de transport et de libération de timolol pendant plus de 24h [153]. D'autres essais ont mis au point des lentilles de contact souples utilisant des monomères de N,N diéthylacrylamide et d'acide méthacrylique libérant le timolol pendant environ 24h, ouvrant la voie permettant la libération prolongée de médicaments hydrophiles lors de l'utilisation hydrogels [154].

L'utilisation d'analogues de prostaglandine tels que le latanoprost, le travoprost et le bimatoprost est très répandus dans le traitement du glaucome en raison de sa fréquence de dosage d'une fois par jour et ces peut d'effets indésirables. Ce dernier groupe de médicaments

a été testé avec divers méthodologies comprenant l'immersion et les nanoparticules PLGA démontrant des résultats prometteurs [155]. Horne et al utilisaient des lentilles en silicone hydrogel immergées dans une solution de latanoprost dans du propanol. Un essai de libération in vitro utilisant un milieu de larmes artificielles a mis en évidence un profil de libération par diffusion soutenue pendant 4 jours [156].

Dans leur publication intitulée « *A review on therapeutic contact lenses for ocular drug delivery* » publié en 2016, Furqan A. Maulvi, Tejal G. Soniet Dinesh O. Shah, ont fourni un avis d'expert sur différentes méthodologies utilisées pour développer des lentilles de contact thérapeutiques avec des remarques sur leurs avantages et leurs limites regroupées dans le tableau ci-dessous. Ces méthodologies nous les avons, en grande partie, déjà détaillées dans le chapitre III.

Le tableau IV.1 résume les méthodologies utilisées pour développer des lentilles cornéennes thérapeutiques pour la délivrance des médicaments oculaires avec les limites.

**Le tableau IV.1 : résumé des méthodologies utilisées pour développer des lentilles cornéennes thérapeutiques pour la délivrance des médicaments oculaires avec les limites**

Méthodologies	Modèle de médicament	Constatations/résultats	Commentaires/notes	Référence
<b>Méthode de trempage</b>	Triamcinolone acétonide.	-Méthode simple et rentrable. -Capacité de charge du médicament a été amélioré en optimisant la composition d'hydrogel et la modification de la microstructure en utilisant l'eau pendant l'étape de polymérisation -incorporation de 40%v/v d'eau dans l'hydrogel a montré une charge de médicament plus élevée.	- Libération d'éclatement élevée -Libération de médicament jusqu'à 24 heures	<b>(García-Milla'n et al., 2015)</b> [157]
<b>Méthode de trempage</b>	Acide hyaluronique (HA)	-Adsorption en surface du polymère de poids moléculaire élevé (HA). - Aucune altération significative des propriétés critiques des lentilles.	-Faible affinité de l'HA pour les lentilles de contact -Cinétique de libération du premier ordre.	<b>(Maulvi et coll., 2015)</b> [158]
<b>Empreinte moléculaire</b>	Aminoglutethimide	-Charge élevée de médicaments. -lentilles de contact imprimées en polystyrène.	-Contrôle des propriétés mécaniques de lentilles est nécessaire.	<b>(Tang et coll., 2015)</b> [159]

		-Cinétique de libération d'ordre zéro -Libération soutenue de médicaments jusqu'à 18 heures.	-Changements dans la dimension après la lixiviation du PA.	
<b>Nanoparticules polymériques</b>	Meloxicam	-lentilles de contact chargées de nanocristaux pour traiter l'endophtalmie post-cataracte. -Réduction d'irritabilité et administration soutenue de médicaments pendant cinq jours	-Présence de nanoparticules a montré une réduction du module de stockage et comportement d'enflure.	<b>(Tang et coll., 2015)</b> [160]
<b>Nanoparticules polymériques</b>	Timolol	- nanoparticules de triacylate de Glycérylepropoxylé chargé de timolol dispersé dans les lentilles de contact. - Une libération dans un mois (in vitro). -Réduction de la PIO (Étude sur chiens beagle).	-Réduction de la perméabilité aux ions et à l'oxygène -Augmentation du module de stockage.	<b>(Jung et coll., 2013)</b> [161]
<b>Cyclodextrine</b>	Puerarine	Hydrogels à base de poly(éthylène glycol) (PEG) réticulés chimiquement contenant des substances discrètes de $\beta$ -cyclodextrine. Libération contrôlée jusqu'à 8 heures.	Besoin de données in vivo suffisantes pour prouver l'efficacité et l'innocuité des hydrogels.	<b>(Arslan et al., 2015)</b> [162]
<b>Cyclodextrine</b>	Orfloxacin	-Amélioration de la performance des hydrogels pour la délivrance oculaire des médicaments en utilisant la $\beta$ -cyclodextrine comme Hydrogel. -Augmentation de l'hydrophilie et réduction de l'adhérence des protéines.	-Contrôle des propriétés mécaniques des lentilles de contact sont nécessaires.	<b>(Hu et al., 2016)</b> [163]
<b>Liposomes</b>	Ciprofloxacine	-Liposomes multi lamellaire ont montré une libération prolongée par rapport au liposome uni lamellaires. -Biocompatible et biodégradable -Meilleur contrôle de taux de libération. -La libération de médicament a été affectée par le contenu du cholestérol.	-Présence de liposomes multicouches entraine une diminution de la perméabilité à l'oxygène et au dioxyde de carbone.	<b>(Jain etShastri, 2011)</b> [164]
<b>Microémulsion</b>	timolol	-Butyrate d'éthyle/ eau microémulsions stabilisée par pluronic F127. -Libération contrôlée jusqu'à des semaines dans l'eau distillée	-Libération rapide du médicament dans la solution saline et milieu tampon.	<b>(Jain etShastri, 2011)</b> [164]

		-la charge de drogue a été élevée.		
<b>Microémulsion</b>	timolol	-chargement élevée de médicaments utilisant la microémulsion, qui était stabilisée avec un revêtement de coquille de silice. -libération prolongée de médicaments sur 8jours sans effet des propriétés optique des hydrogels.	-Nécessité d'établir la sécurité des animaux donnés.	<b>(Gulsen et Chauhan, 2005)</b> [165]
<b>-Vitamine E</b>	-Timolol et dorzolamide.	-chargement simultané de timolol et de dorzolamide. -l'inclusion des agrégats de vitamine E a révélé une libération contrôlée de médicaments. -Réduction de la PIO pendant 4jours a été observé chez le chien beagle.	-des études comme les propriétés mécaniques, perméabilité aux ions et à l'oxygène sont nécessaires pour confirmer l'efficacité des systèmes.	<b>(Hsu et al., 2015)</b> [166]
<b>-Technologie des fluides supercritiques</b>	-Acide salicylique	-Amélioration de la capacité de charge des médicaments. -Température plus élevée et basse pression dans le processus d'imprégnation a entraîné une libération soutenue des lentilles cornéennes. -Libération contrôlée Fickienne.	-Libération de PA jusqu'à 8 h.	<b>(Yokozaki et al., 2015)</b> [167]
<b>-Imprégnation du film en contact lentille</b>	Latanoprost	-Lentille de contact à élution conçue. -In vivo les résultats ont montré une libération soutenue pendant un mois -les lentilles de contact semblaient sécurisées dans les cultures cellulaires et études animales.	-besoin de donnée justificatives sur la perméabilité à l'oxygène, propriété mécanique, effet de la solution d'emballage ; etc.	<b>(Ciolino et al., 2014)</b> [168]
<b>-Enzyme déclenchée</b>	Timolol	- synthèse de nano gels nano diamants chargés de timolol par réticulation de polyéthylèneimine recouverte de nano diamants et de chitosane partiellement N-acétylés. -Délai de libération jusqu'à 48 h en présence de liquide lacrymal lysozymique.	-Variabilité intra-individuelle dans le profil de taux de libération pourrait être observée, comme le niveau de lysozyme peut varier de personne à l'autre et statuts des maladies -Manque de données in vivo pour concept de soutien.	<b>(Kim et coll., 2014)</b> [169]

En plus des travaux suscités et d'après l'article de Seung Woo Choi et Jaeyun Kim «*Therapeutic Contact Lenses with Polymeric Vehicles for Ocular Drug Delivery* » publié

en 2018: Dans la section qui suit nous allons compléter les travaux relatifs à l'utilisation de lentilles de contact autant que vecteur de médicaments, en ce limitant a ceux qui n'ont pas étaient cités précédemment.

- **L'étabonate de Loteprednol (LPE) :**

qui est un médicament approuvé par la FDA en 1998, est un corticostéroïde ester à haut pouvoir anti-inflammatoire pour le traitement de la conjonctivite allergique, de l'uvéïte, de l'inflammation chirurgicale post-cataracte, etc, et il a une faible solubilité dans l'eau (0,5 µg/mL). Le polycaprolactone (PCL) est un biomatériau hydrophobe et un polymère biorésorbable approuvé par la FDA sans sous-produits toxiques. Nasr et al. ont produit des lentilles de contact à base de copolymère hydroxyéthylméthacrylate (HEMA)/N-vinylpyrrolidone (NVP) intégrant des nanoparticules de PCL chargées de LPE. Les nanoparticules à base de PCL ont été préparées par une mini-polymérisation en émulsion sans tensioactif et les nanoparticules résultantes étaient composées d'une enveloppe extérieure hydrophile (PEG ; polyéthylène glycol), d'une enveloppe intérieure hydrophobe (PHEMA) et d'un noyau hydrophobe (PCL). Ensuite, des hydrogels à base de poly (HEMA-co-NVP) chargés de nanoparticules chargées de médicaments ont été préparés par photopolymérisation radicalaire. Les hydrogels chargés de nanoparticules ont montré une transmission élevée dans le domaine visible à différentes charges de nanoparticules et des propriétés mécaniques comparables à celles des lentilles commerciales typiques. Ces lentilles de contact thérapeutiques incorporant des nanoparticules chargées de LPE ont présenté une libération prolongée de LPE soutenue pendant environ 12 jours dans des expériences in vitro, par rapport à l'hydrogel chargé de médicaments et aux nanoparticules chargées de médicaments. Grâce aux nanoparticules à base de LPE comme véhicule, une meilleure distribution des médicaments dans les lentilles de contact à base de PHEMA était possible et donc, le temps de libération pouvait être amélioré malgré l'utilisation de médicaments hydrophobes [1].

- **La prednisolone :**

Est également un corticostéroïde largement utilisé comme médicament anti-inflammatoire et présente une perméabilité cornéenne plus élevée avec un risque plus faible d'augmentation de la PIO, même si la puissance des glucocorticoïdes est inférieure à celle de la dexaméthasone. De plus, la prednisolone a une nature hydrophobe, elle a donc besoin d'un moyen spécifique pour se charger dans les lentilles de contact hydrophiles. ElShaer et al. ont produit des

lentilles de contact à base de copolymères HEMA/acide méthacrylique (MAA) chargés de nanoparticules de poly(acide lactique-co-glycolique) (PLGA) chargées de prednisolone. Comme le PLGA contient relativement plus d'acide glycolique hydrophile et relativement plus d'acide lactique hydrophobe, la propriété du polymère est modifiée en faisant varier le rapport entre deux composants. C'est également un polymère biocompatible, biodégradable et administrable en toute sécurité, approuvé par la FDA. Les nanoparticules de PLGA chargées de prednisolone ont été synthétisées via un système de microémulsion huile dans l'eau (h/e). Les lentilles de contact contenant des nanoparticules de PLGA chargées de prednisolone présentaient des propriétés mécaniques similaires à celles des lentilles de contact sans nanoparticules et une bonne mouillabilité de surface. Toutefois, il a été observé que la transparence des lentilles de contact diminuait à mesure que la quantité de nanoparticules PLGA incorporées augmentait. Un profil de libération de médicament in vitro a montré une libération lente et prolongée de la prednisolone montrant une libération cumulative de 10,8% sur 24 h. Cette libération prolongée de la prednisolone a été attribuée au processus long de rupture des nanoparticules et au rôle de la matrice des lentilles de contact comme barrière de diffusion. La kératite fongique est une cause majeure de cécité, en particulier en Asie, et une infection oculaire nécessitant un traitement prolongé [1].

- **La natamycine :**

un médicament antifongique approuvé par la FDA, est le médicament de choix pour le traitement de la kératite fongique, mais l'administration très fréquente de gouttes oculaires de natamycine est nécessaire à des intervalles d'une heure ou de deux heures sur une semaine en raison de sa faible pénétrabilité à travers la cornée et de son incapacité à obtenir des concentrations thérapeutiques par injections intraveineuses ou sous-conjonctivales. De plus, la charge de natamycine dans les lentilles de contact thérapeutiques est difficile à obtenir car elle est peu soluble dans l'eau et sensible à la lumière. Phan et al. ont proposé une solution pour fabriquer des lentilles de contact thérapeutiques chargées de natamycine en utilisant des nanoparticules de poly(D,L-lactide)-b-dextran (Dex-b-PLA NPs) comme véhicule. Les Dex-b-PLA NPs chargées de natamycine ont été synthétisées par nano-précipitation. Les nanoparticules avec une structure noyau-enveloppe ont été produites à partir d'un noyau de PLA hydrophobe et d'une enveloppe extérieure en dextran hydrophile. Pour éviter la décomposition de la natamycine lors de la photoréticulation dans la formation des lentilles, des Dex-b-PLA NPs chargés de natamycine ont été incorporés dans les lentilles de contact

préformées en trempant les lentilles pendant 7 jours dans la solution de Dex-b-PLA NPs après polymérisation des précurseurs des lentilles de contact tels que le PHEMA et le N,N-diméthyl acrylamide. La quantité de charge dans les lentilles de contact a été augmentée dans le cas des Dex-b-PLA NPs chargés de natamycine par rapport à la solution de natamycine dissoute. En outre, un profil de libération de médicament in vitro a montré une réduction de 21 à 54 % de la libération éclatée pour les lentilles de contact contenant du Dex-b-PLA NPs chargé de natamycine, et une libération prolongée jusqu'à 12 heures, contre 1 heure avec les méthodes de chargement de médicament classiques. Cette étude a montré le potentiel de charge de médicament supérieur aux lentilles de contact chargées par une simple méthode de trempage [1].

- **L'éconazole :**

Est un médicament antifongique à large spectre et à faible coût de la classe des azole et a une efficacité thérapeutique comparable à celle de la natamycine pour les infections fongiques filamenteuses. Cependant, il est très peu soluble dans l'eau et nécessite donc une méthode spécifique pour charger les formulations ophtalmiques. Ciolino et al. ont essayé de pallier à ces problèmes en concevant des lentilles de contact antifongiques avec un film PLGA chargé d'éconazole incorporé à l'intérieur. L'éconazole a été chargé avec succès dans un film PLGA composé de 65% d'acide lactique et 35% d'acide glycolique de masse moléculaire élevée (118 kDa), et ce film a été pris en sandwich entre deux couches de PHEMA. L'épaisseur du film PLGA chargé de médicaments et de la lentille de contact contenant le film PLGA chargé de médicaments à l'état sec était trop épaisse, environ 150  $\mu\text{m}$  et 450  $\mu\text{m}$ , respectivement, pour être appliquée confortablement sur la surface de l'œil. Malgré cet inconvénient, ce prototype de lentilles de contact antifongiques a montré de bons effets fongicides pendant au moins 3 semaines en co-culture d'une suspension de *Candida albicans* et des lentilles de contact [1].

- **Implants polymères à élution médicamenteuse dans les lentilles de contact thérapeutiques :**

Il est possible de fabriquer des implants pour la libération de médicaments avec le même matériau polymère que celui utilisé dans les lentilles de contact. L'acide hyaluronique (HA) est un polymère naturel très hydrophile constitué d'unités disaccharidiques répétitives de N-acétyl-d-glucosamine et d'acide d-glucuronique. Il stimule la prolifération et la migration de l'épithélium cornéen et a été utilisé pour le traitement des maladies de l'œil sec. Même si l'HA a montré un temps de séjour relativement prolongé à la surface de l'œil par rapport à d'autres

larmes artificielles, un temps de séjour prolongé est nécessaire pour les états pathologiques de la surface de l'œil tels qu'une forme grave de maladie de l'œil sec et le syndrome de Sjögren. Alvarez-Lorenzo et al. ont également rapporté que l'incorporation de MAA dans des hydrogels de PHEMA améliorerait la capacité de chargement du timolol, tandis que Weeks et al. ont rapporté que l'incorporation de concentrations plus élevées de MAA réduisait les quantités de chargement en HA dans les hydrogels de PHEMA, ce qui est probablement dû au fait que le HA chargé négativement avec un pKa.[1]

Bien que l'incorporation de nanoparticules chargées de médicaments dans les lentilles de contact ait démontré son potentiel avec le succès la libération prolongée du médicament chargé, il y a toujours possibilité de modifier les propriétés intrinsèques des lentilles de contact telles que la transparence optique, les propriétés mécaniques et perméabilité à l'oxygène en raison de la distribution des nanoparticules dans la totalité de la matrice constituant la lentille de contact. Pour prolonger la libération de médicaments et augmenter la capacité de chargement des médicaments sans affecter les propriétés intrinsèques des lentilles de contact, de nombreux chercheurs se sont concentrés sur le développement de dispositifs polymériques à élution de médicaments à l'intérieur de lentilles de contact sous forme d'implants ou de films avec zones centrales. Comme la moyenne du diamètre normal de la pupille chez les adultes varie de 2 à 4 mm à la lumière vive et 4 à 8 mm dans l'obscurité, une zone centrale transparente de plus de 5 mm de diamètre serait assez pour une fonction visuelle claire [1].

Ciolino et al. ont rapporté l'efficacité de lentilles de contact thérapeutiques contenant des films PLGA imprégnés de plusieurs types de médicaments, dont la ciprofloxacine, l'éconazole et le latanoprost. La ciprofloxacine, une fluoroquinolone de deuxième génération, est l'un des antibiotiques à large spectre les plus couramment utilisés et elle présente des effets antibactériens en inhibant la gyrase et la topoisomérase IV, des enzymes essentielles pour la croissance et la division des cellules bactériennes. Cependant, il a montré la formation de précipités à la surface des lentilles de contact imbibées de solution médicamenteuse en raison de sa faible solubilité dans l'eau. Les films PLGA chargés de ciprofloxacine ont été préparés par une méthode de coulée de solvant et ont été découpés en un anneau de 14 mm de diamètre extérieur avec une ouverture centrale de 5 mm pour une transmission centrale élevée. Ces films ont ensuite été incorporés à l'intérieur de lentilles de contact en PHEMA, comme un sandwich. L'épaisseur des films PLGA chargés de ciprofloxacine et l'épaisseur totale des

lentilles de contact étaient assez épaisses, environ 225  $\mu\text{m}$  et 450  $\mu\text{m}$ , respectivement. Les profils de libération avec la fluorescéine comme étude préliminaire ont montré une libération continue et soutenue de fluorescéine à partir d'une lentille de contact en PHEMA incorporée avec des films PLGA de fluorescéine pendant au moins 100 jours. Les profils de libération de ciprofloxacine in vitro ont montré une libération soutenue similaire avec une cinétique d'ordre zéro pendant 4 semaines [1].

Dans une revue publiée par Alex Hui en 2017 dans le *Journal of Clinical and Experimental Optometry*, intitulée : « *Contact lenses for ophthalmic drug delivery* », sont détaillées les expériences in vitro qui ont étudié l'utilisation de lentilles de contact dans la prise en charge des maladies infectieuses, inflammatoires, allergiques et les maladies glaucomateuses de l'œil. Les techniques que les chercheurs ont employées pour modifier et adapter les taux de libération de médicaments à partir de ces matériaux, y compris l'utilisation de barrières de diffusion de vitamine E, l'iconicité modifiée, l'empreinte moléculaire et l'incorporation de médicament réservoir, seront discutés, ainsi que leur impact sur la cinétique de libération des médicaments. Ce qui intéressant dans cette étude c'est que son auteur à établi les exigences requises (pharmacocinétique surtout) quand on travaille avec un médicament donné.

## **IV.5 Prise en charge des affections oculaires par lentilles de contact à délivrance de médicaments :**

### **IV.5.1 Prise en charge de l'infection oculaire par lentilles de contact à délivrance de médicaments :**

Il existe une forte association entre les infections de la cornée et l'utilisation de lentilles de contact, et cette incidence augmente avec leur port prolongé. Ce simple fait limite potentiellement le marché de lentilles de contact libérant des antibiotiques en raison des perceptions négatives de l'association de lentilles de contact et des infections par les professionnels de la santé. Quoi qu'il en soit, la délivrance d'agents antibactériens, antifongiques, antiviraux et conservateurs ont tous été étudiés, à la fois in vitro et in vivo, dans une certaine mesure à partir de matériels d'administration de médicaments non modifiés, disponibles dans le commerce et spécifiquement conçus [170].

Les objectifs exacts de la prise en charge thérapeutique et pharmaceutique des infections peuvent être différents de ceux d'autres formes de prise en charge pharmaceutique oculaire, comme c'est souvent le cas lorsqu'une concentration thérapeutique élevée est recherchée dans les tissus cibles aussi rapidement que possible, et cette concentration maintenue dans le tissu au cours du temps à travers des applications répétées. En pratique, la mise en œuvre de ces objectifs pharmaceutiques conduit à un dosage initial fréquent saturant les tissus oculaires et atteignant des concentrations inhibitrices minimales. Une fois atteinte, les fréquences de dosage sont diminuées considérablement à une dose toutes les quelques heures pour maintenir des niveaux de concentration élevés dans les tissus jusqu'à ce que l'infection soit éliminée, à ce moment le traitement peut être immédiatement interrompu. L'arrêt immédiat du traitement est considéré comme essentiel donc pour qu'il n'y ait pas de périodes de traitement sous-thérapeutique susceptibles de favoriser le développement d'une résistance [170].

Pour mettre au point une lentille de contact libérant un antibiotique idéal, il faut répondre à deux exigences quant à la libération du médicament :

- Une libération de médicament initiale rapide et grande pour atteindre des niveaux de concentration d'inhibition minimale.
- Suivi d'une libération prolongée pendant une période de temps nécessaire pour maintenir les concentrations thérapeutiques dans les tissus.

Lors de l'étude *in vitro*, la cinétique de libération idéale apparaîtrait donc comme une augmentation très rapide d'une concentration thérapeutique, suivie d'une vitesse de libération du médicament plus lente pour maintenir la concentration du médicament face à l'excrétion biologique du tissu [170]. Un résumé des études sélectionnées utilisant les lentilles de contact pour délivrer un agent antimicrobien ophtalmique est présenté dans **le tableau 1 (Voir annexe 2)**

#### **IV.5.2 Prise en charge de l'inflammation oculaire par lentilles de contact à délivrance de médicaments :**

La gestion de l'inflammation oculaire nécessite un équilibre de la suppression de la réponse immunitaire pour éviter les dommages collatéraux, tout en permettant au corps de traiter le stimulus nuisible qui a précipité la condition et initié la guérison [170].

Le pilier de la prise en charge de l'inflammation aiguë, modérée ou sévère consiste à utiliser des corticostéroïdes qui ont de puissants effets anti-inflammatoires. Cependant, leur utilisation est compliquée en raison de leur effets secondaires potentiellement aveuglants, qui incluent aussi une hypertension oculaire non contrôlée qui peut entraîner au glaucome, développement de cataractes lors d'utilisation prolongée chez certains individus, et une infection secondaire due à la suppression du système immunitaire [170].

L'utilisation de corticostéroïdes est également compliquée par la nécessité de réduire progressivement la dose du médicament au cours du temps après que l'inflammation ait été contrôlée, pour permettre que le corps revienne à son homéostasie normale et prévienne le rebond de l'inflammation. Dans le scénario idéal pour la prise en charge correcte de l'inflammation avec les corticostéroïdes, la concentration thérapeutique trouvée dans l'œil devrait rapidement atteindre les niveaux thérapeutiques, et ces niveaux doivent être maintenus au cours du temps. Une fois l'inflammation apaisée, les exigences seraient que les concentrations de médicament soient réduites lentement à une vitesse contrôlée. Ainsi, si on observe le profil de libération *in vitro* du médicament au cours du temps, à partir de systèmes de délivrance contenant des corticostéroïdes, ce profil présenterait en premier une pente raide pour atteindre les concentrations thérapeutiques, suivie d'une deuxième phase avec une pente nettement plus plate pour maintenir les concentrations de médicaments contre le renouvellement du médicament et son élimination.

Contrairement au traitement de l'infection, la nécessité d'une période de diminution nécessiterait que la libération du médicament verrait idéalement une troisième phase avec un taux de rejet inférieur à celui du taux d'élimination du médicament afin que la concentration de corticostéroïdes puisse diminuer à un taux contrôlé lentement au cours du temps. Le renouvellement et l'élimination du corticostéroïde serait à un taux plus élevé que la libération du médicament, mais il devrait y avoir encore du médicament à libérée à un taux décroissant jusqu'à l'arrêt du traitement [170].

Une sélection d'études portant sur la libération d'agents anti-inflammatoires à partir de lentilles de contact sont résumés dans **le tableau 2 (voir annexe 2)**.

### **IV.5.3 Prise en charge de l'allergie oculaire par lentilles de contact à délivrance de médicaments :**

La prise en charge pharmacologique de l'allergie oculaire implique une approche par étapes à travers différentes classes de médicaments selon la sévérité de la présentation et réponse au traitement. La prise en charge préventive de l'allergie avec des stabilisateurs de mastocytes, pour diminuer la fréquence de dégranulation et de libération d'histamine, nécessite un traitement préventif avant l'exposition avec les allergènes, tandis que les antihistaminiques peuvent être utilisés pour empêcher une action supplémentaire lorsque l'histamine est déjà libérée sur les tissus oculaires. Des médicaments combinant à la fois des antihistaminiques et des stabilisateurs de mastocytes sont disponibles et couramment utilisés pour exercer dans une certaine ces deux effets pharmacodynamiques. Du point de vue pharmacocinétique, le profil de concentration idéal *in vivo* du médicament est celui qui atteint et maintient des concentrations efficaces dans le site d'action ciblé pour une période prolongée. Les taux de libération idéaux des médicaments anti-allergiques observés *in vitro* observé approchent ceux observés pour la libération des antibiotiques bien que sur une échelle de temps étendue, avec une augmentation de la concentration pour atteindre les concentrations thérapeutique étant plus ou moins nécessaires en fonction de la sévérité des signes et symptômes allergiques, suivies d'une période de libération plus lente et prolongée pour maintenir les concentrations tissulaires du médicament. Semblable à un traitement antimicrobien, il n'est pas nécessaire à ces agents d'être diminués et ils peuvent être interrompu rapidement si nécessaire [170]. Un résumé des études portant sur la libération d'agents anti-allergènes à partir de lentilles de contact sont présenté dans **le tableau 3 (voire annexe 2)**.

### **IV.5.4 Prise en charge du glaucome par lentilles de contact à délivrance de médicaments :**

La gestion médicale moderne du glaucome se compose principalement d'agents qui abaissent la pression intraoculaire (PIO) dans l'œil et travaillent soit pour supprimer production aqueuse ou augmentation l'écoulement aqueux ou une combinaison de ces derniers.

La prise en charge de cette maladie qui se fait à long termes et nécessite une prise en charge pharmaceutique quotidienne, les chercheurs se sont particulièrement intéressés à la capacité des dispositifs soutenus à délivrer un médicament anti-glaucome pendant des périodes de temps de plus en plus longues à la fois *in vitro* et *in vivo*, en envisageant l'utilisation de ces

appareils continuellement pendant un mois ou plus [170].

D'un point de vue pharmacologique, les exigences pharmacocinétiques pour le traitement du glaucome sont relativement simples car ils impliquent principalement la nécessité de maintenir les concentrations thérapeutiques constantes surtemps pour assurer un contrôle adéquat de la PIO. Le maintien des niveaux thérapeutiques indéfiniment au cours du temps d'une manière conviviale pour le patient est plus crucial que la vitesse auxquelles ces concentrations sont atteintes, et serait la principale exigence de tout dispositif efficace de libération de médicaments sur la période pendant laquelle il doit être utilisé.

S'il est observé *in vitro*, la cinétique de libération d'un médicament anti-glaucome d'un dispositif idéal serait indépendante de la concentration, avec un taux suffisant pour maintenir une concentration efficace du médicament au site d'action en face du métabolisme biologique et à l'excrétion, sans périodes de sous- ou de surdosage tant que le dispositif est utilisé [170]. Un résumé des études portant sur le potentiel des lentilles de contact comme moyen d'administration d'un médicament anti-glaucome est dans **le tableau 4 (voire annexe 2)**.

#### **IV.6 Les avantages et les inconvénients de l'utilisation de lentilles de contact :**

##### **IV.6.1 Avantages :**

✓ Les médicaments ophtalmiques sont délivrés presque exclusivement par des gouttes ophtalmiques malgré plusieurs déficiences, notamment une faible biodisponibilité et une mauvaise conformité. Les lentilles de contact sont parfaitement adaptées à la livraison de médicaments dans la chambre antérieure en raison de leur placement directement sur la cornée qui entraîne une biodisponibilité élevée d'au moins 50% par rapport à environ 1-5% pour les collyres. La multiplication par dix de la biodisponibilité réduit la quantité de médicament délivré, ce qui à son tour réduit la perte systémique du médicament, réduisant ainsi le potentiel d'effets secondaires

✓ Les lentilles de contact présentent plusieurs autres avantages pour administration de médicaments ophtalmiques tels qu'une amélioration de l'observance. Le manque de l'observance du patient est considéré comme le talon d'Achille de l'administration du médicament, et il s'aggrave pour les maladies chroniques et aussi pour les maladies qui nécessitent instiller plusieurs gouttes oculaires chaque jour.

- ✓ Les sujets portant des lentilles de contact pour la correction de la vue seront très conformes aux thérapies par des lentilles de contact à élution médicamenteuse même les sujets qui ne portent normalement pas de lentilles peuvent potentiellement porter lentilles planes pour l'administration de médicaments.
- ✓ Les lentilles de contact peuvent également améliorer la pharmacocinétique par rapport aux gouttes ophtalmiques ce qui ne fournit qu'un bolus de médicament pour chaque instillation
- ✓ Enfin, elles élimineraient également le besoin de conservateurs qui sont connus pour provoquer une toxicité cornéenne [171].

#### **IV.6.2 Inconvénients :**

Il existe de nombreuses innovations sur lentilles de contact thérapeutiques pour traiter les maladies oculaires antérieures qui utilise la méthode de trempage, l'impression moléculaire, Le piégeage de nanoparticules colloïdales chargées de drogue, plaque de médicament, technologie des fluides supercritiques, etc. Les scientifiques atteignent administration contrôlée et soutenue de médicaments à l'aide de lentilles de contact, mais les propriétés critiques telles que gonflement, le module de stockage, la perméabilité aux ions, la transparence et la perméabilité à l'oxygène étaient affectés, limitant ainsi l'utilisation de lentilles contact thérapeutiques

En plus ; lentilles de contact ont une faible affinité pour la plupart des médicaments ophtalmiques comme le maléate de timolol, olopatadine HCl, tartrate de brimonidine, etc.

En raison de sa faible affinité, le médicament est mal retenu par les lentilles de contact et libéré rapidement (libération en rafale) suivie d'une forte baisse, indiquant que les niveaux thérapeutiques n'ont pas été atteints et le médicament n'a pas été libéré dans la fenêtre thérapeutique. Par exemple, des drogues comme prednisolone, pilocarpine, ciprofloxacine, fumarate de kétotifène, le timolol et l'acide hyaluronique ont été libérés des lentilles d'hydrogel en quelques heures.

Aussi, seulement peu de scientifiques se sont concentrés sur les effets de la stérilisation et Processus de conditionnement sur la stabilité des lentilles de contact thérapeutiques, ce qui peut provoquer une libération prématurée du médicament [172].

#### **VI.7 Perspectives :**

Actuellement dans le monde, environ 100 millions de personnes portent des lentilles de contact, et le nombre augmente de façon exponentielle [173]. Bien que l'utilisation principale

de lentilles de contact soit de corriger les problèmes d'amétropie, ils présentent également un intérêt comme dispositifs thérapeutiques pour la délivrance de médicaments ophtalmiques. Un système idéal de délivrance de médicament ophtalmique à base de lentilles de contact souples doit présenter :

- Une amélioration des propriétés de chargement de médicament pour une délivrance prolongée ;
- Profils de libération d'ordre zéro contrôlables ;
- Conservation de la forme et stabilité de la transparence lors de la libération de médicament ;
- Stabilité pendant la conservation et le transport ;
- Aucun profil de libération éclatée de médicament ;
- Concentration de médicament dans le liquide lacrymal entre la concentration maximale de sécurité (MSC) et concentration efficace minimale (MEC);
- Perméabilité et contact acceptables à l'oxygène et au dioxyde de carbone et une épaisseur acceptable.
- De plus, les objectifs de ces lentilles de contact et de viser une application en clinique. Pour cela, le problème de sécurité qui provient du changement de rugosité de surface en raison des polymères véhicules, y compris des nanoparticules et des implants, et des problèmes de perte de médicament pendant le processus de stockage et de distribution, doit être résolu.
- L'implant chargé de médicament le plus fin et le plus transparent correspondant à toute la surface de la lentille sans zone optique centrale et au développement de nouveau matériau polymère qui réagit avec l'environnement environnant pour une administration de médicament contrôlable serait une autre alternative pour résoudre ces problèmes [174].

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. Au cours de ces 25 dernières années, de nombreux nouveaux systèmes d'administration de médicaments ont été développés pour augmenter la capacité de chargement du médicament et contrôler le taux de libération du médicament.

Cependant, la commercialisation de ces produits est toujours limitée. Les chercheurs doivent aborder des problèmes tels que l'impact sur certaines propriétés critiques de la lentille telles que la transparence, les propriétés mécaniques, la teneur en eau, la perméabilité aux ions et à l'oxygène. D'autres problèmes tels que le manque de stabilité du médicament pendant le traitement ou la fabrication, la cinétique de libération d'ordre zéro (prévention de libération éclatée), l'adhérence aux protéines, la libération de médicament pendant le stockage dans la solution d'emballage, la durée de conservation, etc. Une fois ces problèmes résolus, les lentilles de contact thérapeutiques changeront la façon dont les maladies oculaires sont traitées.

Il y a clairement eu un développement et un intérêt importants pour les lentilles de contact comme moyen alternatif pour administrer des agents pharmaceutiques à l'œil et finalement dans la gestion des maladies oculaires. Il a été démontré que les lentilles de contact non modifiées disponibles dans le commerce sont capables de libérer *in vitro* des quantités cliniquement pertinentes d'anti-infectieux, d'anti-inflammatoires, d'anti-allergiques et des médicaments anti-glaucome. La cinétique de libération du médicament peut être modifiée par l'incorporation de molécules liées à la surface telles que les nanoparticules ou les liposomes, ou par dépôt de barrières de diffusion telles que la vitamine E. Ce domaine continue d'évoluer avec le développement de nouvelles méthodes pour évaluer *in vitro* la libération de médicament pour mieux prédire la cinétique de libération du médicament observé lorsqu'il est placé *in vivo*.

# BIBLIOGRAPHIE

## **Bibliographie**

- [1] «*Therapeutic Contact Lenses with Polymeric Vehicles for Ocular Drug Delivery* », Seung Woo Choi et Jaeyun Kim.
- [2] Buffa\_T\_2017\_Schalk\_Ophelie «la contactologie à l'officine : complications liées au port des lentilles de contact et modalités d'entretien », thèse de doctorat, université de LORRAINE.
- [3] [www.msmanuals.com](http://www.msmanuals.com) mai2016.
- [4] <http://clindoeil.e-monsite.com/>
- [5] Laetitia CUFFARO (2016), «Etude qualitative, objective et subjective des lentilles spot dans les pathologies cornéennes», mémoire de fin d'étude, centre hospitalier universitaire, Clermont FERRAND.
- [6] <https://clemedicine.com/chirurgie-des-paupieres/>Apr 23, 2017 medecine key
- [7] [guide-vue.fr](http://guide-vue.fr) glossaire kératite.
- [8] PasseportSanté Problèmes et maladies Index des maladies de A à Z « La kératite : causes, symptômes, traitements ».
- [9] Passeport Santé Problèmes et maladies Maladies de l'œil « L'astigmatisme ».
- [10] [santé chez nous.com](http://santéchezvous.com) astigmatisme.
- [11] [www santé magazine](http://www.santémagazine.com) « astigmatisme » le 27 janv. 2012.
- [12] Santé sur le net Home / Maladies / Maladies rares / Syndrome de Gougerot-Sjögren ».
- [13] [www chu-Nîmes](http://www.chu-nimes.fr) Fédération des Maladies Dysimmunitaires « Le syndrome de Gougerot-Sjögren ».
- [14] Bourlais CL, Acar L, Zia H, Sado PA, Needham T, Leverage R. Ophthalmic drug delivery systems--recent advances. *Prog Retin Eye Res.* 1998;17:33–58. doi: 10.1016/S1350-9462(97)00002-5.
- [15] Gulsen D, Chauhan A. Ophthalmic drug delivery through contact lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:2342–2347. doi: 10.1167/iovs.03-0959.
- [16] Gaudana R, Ananthula HK, Parenky A, Mitra AK. Ocular drug delivery. *AAPS J.* 2010;12:348–360. doi: 10.1208/s12248-010-9183-3.
- [17] 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.
- [18] Bochot A, Fattal E. Liposomes for intravitreal drug delivery: a state of the art. *J Control Release.* 2012;161:628–634. doi: 10.1016/j.jconrel.2012.01.019.

- [19] Kim SH, Lutz RJ, Wang NS, Robinson MR. Transport barriers in transscleral drug delivery for retinal diseases. *Ophthalmic Res.* 2007;39:244–254. doi: 10.1159/000108117.
- [20] Lee SJ, He W, Robinson SB, Robinson MR, Csaky KG, Kim H. Evaluation of clearance mechanisms with transscleral drug delivery. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:5205–5212. doi: 10.1167/iovs.10-5337.
- [21] Schoenwald RD. Ocular drug delivery. Pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet.* 1990;18:255–269. doi: 10.2165/00003088-199018040-00001.
- [22] Vaka SR, Sammeta SM, Day LB, Murthy SN. Transcorneal iontophoresis for delivery of ciprofloxacin hydrochloride. *Curr Eye Res.* 2008;33:661–667. doi: 10.1080/02713680802270945.
- [23] Tirucherai GS, Dias C, Mitra AK. Corneal permeation of ganciclovir: mechanism of ganciclovir permeation enhancement by acyl ester prodrug design. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2002;18:535–548. doi: 10.1089/108076802321021081.
- [24] Gunda S, Hariharan S, Mitra AK. Corneal absorption and anterior chamber pharmacokinetics of dipeptide monoester prodrugs of ganciclovir (GCV): in vivo comparative evaluation of these prodrugs with Val-GCV and GCV in rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2006;22:465–476. doi: 10.1089/jop.2006.22.465.
- [25] Gallarate M, Chirio D, Bussano R, Peira E, Battaglia L, Baratta F, Trotta M. Development of O/W nanoemulsions for ophthalmic administration of timolol. *Int J Pharm.* 2013;440:126–134. doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.10.015.
- [26] Tirucherai GS, Mitra AK. Effect of hydroxypropyl beta cyclodextrin complexation on aqueous solubility, stability, and corneal permeation of acyl ester prodrugs of ganciclovir. *AAPS PharmSciTech.* 2003;4:E45. doi: 10.1208/pt040345.
- [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] Meseguer G, Buri P, Plazonnet B, Rozier A, Gurny R. Gamma scintigraphic comparison of eyedrops containing pilocarpine in healthy volunteers. *J Ocul Pharmacol Ther.* 1996;12 :481–488. doi: 10.1089/jop.1996.12.481.
- [29] Gebhardt BM, Varnell ED, Kaufman HE. Cyclosporine in collagen particles: corneal penetration and suppression of allograft rejection. *J Ocul Pharmacol Ther.* 1995;11:509–517. doi: 10.1089/jop.1995.11.509.
- [30] Saettone MF, Chetoni P, Cerbai R, Mazzanti G, Braghiroli L. Evaluation of ocular permeation 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.
- [31] van der Bijl P, van Eyk AD, Meyer D. Effects of three penetration enhancers on transcorneal permeation of cyclosporine. *Cornea.* 2001;20:505–508. doi: 10.1097/00003226-200107000-00013.
- [32] Burgalassi S, Chetoni P, Monti D, Saettone MF. Cytotoxicity of potential ocular permeation enhancers evaluated on rabbit and human corneal epithelial cell lines. *Toxicol Lett.* 2001;122:1–8. doi: 10.1016/S0378-4274(01)00261-2.

- [33] Keister JC, Cooper ER, Missel PJ, Lang JC, Hager DF. Limits on optimizing ocular drug delivery. *J Pharm Sci.* 1991;80:50–53. doi: 10.1002/jps.2600800113.
- [34] Hornof MD, Bernkop-Schnürch A. In vitro evaluation of the permeation enhancing effect of polycarbophil-cysteine conjugates on the cornea of rabbits. *J Pharm Sci.* 2002;91:2588–2592. doi: 10.1002/jps.10258.
- [35] Kurz D, Ciulla TA. Novel approaches for retinal drug delivery. *Ophthalmol Clin North Am.* 2002;15:405–410. doi: 10.1016/S0896-1549(02)00034-2.
- [36] Cholkar K, Patel SP, Vadlapudi AD, Mitra AK. Novel strategies for anterior segment ocular drug delivery. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2013;29:106–123. doi: 10.1089/jop.2012.0200.
- [37] Mannermaa E, Vellonen KS, Urtti A. Drug transport in corneal epithelium and blood-retina barrier: emerging role of transporters in ocular pharmacokinetics. *Adv Drug Deliv Rev.* 2006;58:1136–1163. doi: 10.1016/j.addr.2006.07.024.
- [38] Shen J, Gan L, Zhu C, Zhang X, Dong Y, Jiang M, Zhu J, Gan Y. Novel NSAIDs ophthalmic formulation: flurbiprofen axetil emulsion with low irritancy and improved anti-inflammation effect. *Int J Pharm.* 2011;412:115–122. doi: 10.1016/j.ijpharm.2011.03.041.
- [39] 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.
- [40] Liang H, Brignole-Baudouin F, Rabinovich-Guilatt L, Mao Z, Riancho L, Faure MO, Warnet JM, Lambert G, Baudouin C. Reduction of quaternary ammonium-induced ocular surface toxicity by emulsions: an in vivo study in rabbits. *Mol Vis.* 2008;14:204–216.
- [41] Tajika T, Isowaki A, Sakaki H. Ocular distribution of difluprednate ophthalmic emulsion 0.05% in rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2011;27:43–49. doi: 10.1089/jop.2010.0093.
- [42] Liu Y, Lin X, Tang X. Lipid emulsions as a potential delivery system for ocular use of azithromycin. *Drug Dev Ind Pharm.* 2009;35:887–896. doi: 10.1080/03639040802680271.
- [43] Karasawa F, Ehata T, Okuda T, Satoh T. Propofol injection pain is not alleviated by pretreatment with flurbiprofen axetil, a prodrug of a nonsteroidal antiinflammatory drug. *J Anesth.* 2000;14:135–137. doi: 10.1007/s005400070020.
- [44] Yamaguchi M, Ueda K, Isowaki A, Ohtori A, Takeuchi H, Ohguro N, Tojo K. 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.
- [45] Lang J, Roehrs R, Jani R. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 21. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. Ophthalmic preparations; p. 856.
- [46] Scoper SV, Kabat AG, Owen GR, Stroman DW, Kabra BP, Faulkner R, Kulshreshtha AK, Rusk C, Bell B, Jamison T, Bernal-Perez LF, Brooks AC, Nguyen VA. Ocular distribution, bactericidal activity and settling characteristics of TobraDex ST ophthalmic suspension compared with TobraDex ophthalmic suspension. *Adv Ther.* 2008;25:77–88. doi: 10.1007/s12325-008-0019-9.
- [47] 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.

- [48] Fukuda M, Hanazome I, Sasaki K. The intraocular dynamics of vancomycin hydrochloride ophthalmic ointment (TN-011) in rabbits. *J Infect Chemother.* 2003;9:93–96. doi: 10.1007/s10156-002-0219-1.
- [49] Eguchi H, Shiota H, Oguro S, Kasama T. The inhibitory effect of vancomycin ointment on the manifestation of MRSA keratitis in rabbits. *J Infect Chemother.* 2009;15:279–283. doi: 10.1007/s10156-009-0708-6.
- [50] Gray C. Systemic toxicity with topical ophthalmic medications in children. *Paediatric and Perinatal Drug Therapy.* 2006;7:23–29. doi: 10.1185/146300905X75334.
- [51] Ishibashi T, Yokoi N, Kinoshita S. Comparison of the short-term effects on the human corneal surface of topical timolol maleate with and without benzalkonium chloride. *J Glaucoma.* 2003;12:486–490. doi: 10.1097/00061198-200312000-00008.
- [52] Whitson JT, Ochsner KI, Moster MR, Sullivan EK, Andrew RM, Silver LH, Wells DT, James JE, Bosworth CF, Dickerson JE, Landry TA, Bergamini MV. The safety and intraocular pressure-lowering efficacy of brimonidine tartrate 0.15% preserved with polyquaternium-1. *Ophthalmology.* 2006;113:1333–1339. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.03.025.
- [53] Ayaki M, Yaguchi S, Iwasawa A, Koide R. Cytotoxicity of ophthalmic solutions with and without preservatives to human corneal endothelial cells, epithelial cells and conjunctival epithelial cells. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2008;36:553–559. doi: 10.1111/j.1442-9071.2008.01803.x.
- [54] Ayaki M, Iwasawa A, Yaguchi S, Koide R. Preserved and unpreserved 12 anti-allergic ophthalmic solutions and ocular surface toxicity: in vitro assessment in four cultured corneal and conjunctival epithelial cell lines. *Biocontrol Sci.* 2010;15:143–148. doi: 10.4265/bio.15.143.
- [55] 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.
- [56] *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
- [57] Cholkar K, Patel A, 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.
- [58] Civile C, Licciardi M, Cavallaro G, Giammona G, Mazzone MG. Polyhydroxyethylaspartamide-based micelles for ocular drug delivery. *Int J Pharm.* 2009;378:177–186. doi: 10.1016/j.ijpharm.2009.05.028.
- [59] Liaw J, Chang SF, Hsiao FC. In vivo gene delivery into ocular tissues by eye drops of poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide)-poly(ethylene oxide) (PEO-PPO-PEO) polymeric micelles. *Gene Ther.* 2001;8:999–1004. doi: 10.1038/sj.gt.3301485.
- [60] Ideta R, Tasaka F, Jang WD, Nishiyama N, Zhang GD, Harada A, Yanagi Y, Tamaki Y, Aida T, Kataoka K. Nanotechnology-based photodynamic therapy for neovascular disease

- using a supramolecular nanocarrier loaded with a dendritic photosensitizer. *Nano Lett.* 2005;5:2426–2431. doi: 10.1021/nl051679d.
- [61] Parveen S, Mitra M, Krishnakumar S, Sahoo SK. Enhanced antiproliferative activity of carboplatin-loaded chitosan-alginate nanoparticles in a retinoblastoma cell line. *Acta Biomater.* 2010;6:3120–3131. doi: 10.1016/j.actbio.2010.02.010.
- [62] Nagarwal RC, Kumar R, Pandit JK. Chitosan coated sodium alginate-chitosan nanoparticles loaded with 5-FU for ocular delivery: in vitro characterization and in vivo study in rabbit eye. *Eur J Pharm Sci.* 2012;47:678–685. doi: 10.1016/j.ejps.2012.08.008.
- [63] Gupta H, Aqil M, Khar RK, Ali A, Bhatnagar A, Mittal G. Sparfloxacin-loaded PLGA nanoparticles for sustained ocular drug delivery. *Nanomedicine.* 2010;6:324–333. doi: 10.1016/j.nano.2009.10.004.
- [64] Singh KH, Shinde UA. Development and Evaluation of Novel Polymeric Nanoparticles of Brimonidine Tartrate. *Curr Drug Deliv.* 2010 May 24; doi: 10.2174/1567210204970992018. Epub ahead of print.
- [65] Gupta H, Aqil M, Khar RK, Ali A, Bhatnagar A, Mittal G. Biodegradable levofloxacin nanoparticles for sustained ocular drug delivery. *J Drug Target.* 2011;19:409–417. doi: 10.3109/1061186X.2010.504268.
- [66] Agnihotri SM, Vavia PR. Diclofenac-loaded biopolymeric nanosuspensions for ophthalmic application. *Nanomedicine.* 2009;5:90–95. doi: 10.1016/j.nano.2008.07.003.
- [67] Nair KL, Vidyanand S, James J, Kumar GSV. Pilocarpine-loaded poly(DL-lactic-co-glycolic acid) nanoparticles as potential candidates for controlled drug delivery with enhanced ocular pharmacological response. *J Appl Polym Sci.* 2012;124:2030–2036. doi: 10.1002/app.35229.
- [68] Ibrahim HK, El-Leithy IS, Makky AA. Mucoadhesive nanoparticles as carrier systems for prolonged ocular delivery of gatifloxacin/prednisolone bitherapy. *Mol Pharm.* 2010;7:576–585. doi: 10.1021/mp900279c.
- [69] Pignatello R, Ricupero N, Bucolo C, Maugeri F, Maltese A, Puglisi G. Preparation and characterization of eudragit retard nanosuspensions for the ocular delivery of cloricromene. *AAPS PharmSciTech.* 2006;7:E27. doi: 10.1208/pt070127.
- [70] Bhagav P, Upadhyay H, Chandran S. Brimonidine tartrate-eudragit long-acting nanoparticles: formulation, optimization, in vitro and in vivo evaluation. *AAPS PharmSciTech.* 2011;12:1087–1101. doi: 10.1208/s12249-011-9675-1.
- [71] Bu HZ, Gukasyan HJ, Goulet L, Lou XJ, Xiang C, Koudriakova T. Ocular disposition, pharmacokinetics, efficacy and safety of nanoparticle-formulated ophthalmic drugs. *Curr Drug Metab.* 2007;8:91–107. doi: 10.2174/138920007779815977.
- [72] Bhatta RS, Chandasana H, Chhonker YS, Rathi C, Kumar D, Mitra K, Shukla PK. Mucoadhesive nanoparticles for prolonged ocular delivery of natamycin: In vitro and pharmacokinetics studies. *Int J Pharm.* 2012;432:105–112. doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.04.060.
- [73] Amrite AC, Kompella UB. Size-dependent disposition of nanoparticles and microparticles following subconjunctival administration. *J Pharm Pharmacol.* 2005;57:1555–1563. doi: 10.1211/jpp.57.12.0005.

- [74] Amrite AC, Edelhauser HF, Singh SR, Kompella UB. Effect of circulation on the disposition and ocular tissue distribution of 20 nm nanoparticles after periocular administration. *Mol Vis*. 2008;14:150–160.
- [75] Patravale VB, Date AA, Kulkarni RM. Nanosuspensions: a promising drug delivery strategy. *J Pharm Pharmacol*. 2004;56 :827–840. doi: 10.1211/0022357023691.
- [76] Kassem MA, Abdel Rahman AA, Ghorab MM, Ahmed MB, Khalil RM. Nanosuspension as an ophthalmic delivery system for certain glucocorticoid drugs. *Int J Pharm*. 2007;340:126–133. doi: 10.1016/j.ijpharm.2007.03.011.
- [77] Ali HS, York P, Ali AM, Blagden N. Hydrocortisone nano-suspensions for ophthalmic delivery: A comparative study between microfluidic nanoprecipitation and wet milling. *J Control Release*. 2011;149:175–181. doi: 10.1016/j.jconrel.2010.10.007.
- [78] Kaur IP, Garg A, Singla AK, Aggarwal D. Vesicular systems in ocular drug delivery: an overview. *Int J Pharm*. 2004;269:1–14. j.ijpharm.2003.09.016.
- [79] Hathout RM, Mansour S, Mortada ND, Guinedi AS. Liposomes as an ocular delivery system for acetazolamide: in vitro and in vivo studies. *AAPS PharmSciTech*. 2007;8:1. doi: 10.1208/pt0801001.
- [80] Abdelbary G. Ocular ciprofloxacin hydrochloride mucoadhesive chitosan-coated liposomes. *Pharm Dev Technol*. 2011;16 :44–56. doi: 10.3109/10837450903479988.
- [81] Zhang J, Guan P, Wang T, Chang D, Jiang T, Wang S. Freeze-dried liposomes as potential carriers for ocular administration of cytochrome c against selenite cataract formation. *J Pharm Pharmacol*. 2009;61:1171–1178. doi: 10.1211/jpp/61.09.0006.
- [82] Lajavardi L, Bochot A, Camelo S, Goldenberg B, Naud MC, Behar-Cohen F, Fattal E, de Kozak Y. Downregulation of endotoxin-induced uveitis by intravitreal injection of vaso-active intestinal Peptide encapsulated in liposomes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:3230–3238. doi: 10.1167/iovs.06-1305.
- [83] Sasaki H, Karasawa K, Hironaka K, Tahara K, Tozuka Y, Takeuchi H. Retinal drug delivery using eyedrop preparations of poly-l-lysine-modified liposomes. *Eur J Pharm Biopharm*. 2013;83:364–369. doi: 10.1016/j.ejpb.2012.10.014.
- [84] Abrishami M, Zarei-Ghanavati S, Soroush D, Rouhbakhsh M, Jaafari MR, Malaekheh-Nikouei B. Preparation, characterization, and in vivo evaluation of nanoliposomes-encapsulated bevacizumab (avastin) for intravitreal administration. *Retina*. 2009;29:699–703. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181a2f42a.
- [85] Inokuchi Y, Hironaka K, Fujisawa T, Tozuka Y, Tsuruma K, Shimazawa M, Takeuchi H, Hara H. Physicochemical properties affecting retinal drug/coumarin-6 delivery from nanocarrier systems via eyedrop administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:3162–3170. doi: 10.1167/iovs.09-4697.
- [86] Habib FS, Fouad EA, Abdel-Rhaman MS, Fathalla D. Liposomes as an ocular delivery system of fluconazole: in-vitro studies. *Acta Ophthalmol*. 2010;88:901–904. doi: 10.1111/j.1755-3768.2009.01584.x.
- [87] Shimazaki H, Hironaka K, Fujisawa T, Tsuruma K, Tozuka Y, Shimazawa M, Takeuchi H, Hara H. Edaravone-loaded liposome eyedrops protect against light-induced retinal damage in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:7289–7297. doi: 10.1167/iovs.11-7983.

- [88] Fujisawa T, Miyai H, Hironaka K, Tsukamoto T, Tahara K, Tozuka Y, Ito M, Takeuchi H. Liposomal diclofenac eye drop formulations targeting the retina: formulation stability improvement using surface modification of liposomes. *Int J Pharm.* 2012;436:564–567. doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.07.024.
- [89] Natarajan JV, Chattopadhyay S, Ang M, Darwitan A, Foo S, Zhen M, Koo M, Wong TT, Venkatraman SS. Sustained release of an anti-glaucoma drug: demonstration of efficacy of a liposomal formulation in the rabbit eye. *PLoS One.* 2011;6:e24513. doi: 10.1371/journal.pone.0024513.
- [90] Alghadyan AA, Peyman GA, Khoobehi B, Milner S, Liu KR. Liposome-bound cyclosporine: clearance after intravitreal injection. *Int Ophthalmol.* 1988;12:109–112. doi: 10.1007/BF00137135.
- [91] Gupta SK, Velpandian T, Dhingra N, Jaiswal J. Intravitreal pharmacokinetics of plain and liposome-entrapped fluconazole in rabbit eyes. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2000;16:511–518. doi: 10.1089/jop.2000.16.511.
- [92] Keam SJ, Scott LJ, Curran MP. Verteporfin : a review of its use in the management of subfoveal choroidal neovascularisation. *Drugs.* 2003;63:2521–2554. doi: 10.2165/00003495-200363220-00016.
- [93] Dausch D, Lee S, Dausch S, Kim JC, Schwert G, Michelson W. Comparative study of treatment of the dry eye syndrome due to disturbances of the tear film lipid layer with lipid-containing tear substitutes. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2006;223:974–983. doi: 10.1055/s-2006-927266.
- [94] Lee S, Dausch S, Maierhofer G, Dausch D. A new therapy concept for the treatment of dry eye--the usefulness of phospholipid liposomes. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2004;221:825–836. doi: 10.1055/s-2004-813715.
- [95] 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.
- [96] 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.
- [97] 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.
- [98] Vandamme TF, Brobeck L. Poly(amidoamine) dendrimers as ophthalmic vehicles for ocular delivery of pilocarpine nitrate and tropicamide. *J Control Release.* 2005;102:23–38. doi: 10.1016/j.jconrel.2004.09.015.
- [99] Shaunak S, Thomas S, Gianasi E, Godwin A, Jones E, Teo I, Mireskandari K, Luthert P, Duncan R, Patterson S, Khaw P, Brocchini S. Polyvalent dendrimer glucosamine conjugates prevent scar tissue formation. *Nat Biotechnol.* 2004;22:977–984. doi: 10.1038/nbt995.
- [100] 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>.

- [101] 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.
- [102] 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.
- [103] Rieke ER, Amaral J, Becerra SP, Lutz RJ. Sustained sub-conjunctival protein delivery using a thermosetting gel delivery system. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2010;26:55–64. doi: 10.1089/jop.2009.0059.
- [104] Kang Derwent JJ, Mieler WF. Thermoresponsive hydrogels as a new ocular drug delivery platform to the posterior segment of the eye. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2008;106:206–213.
- [105] 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.
- [106] 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.
- [107] 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.
- [108] Choonara YE, Pillay V, Danckwerts MP, Carmichael TR, du Toit LC. A review of implantable intravitreal drug delivery technologies for the treatment of posterior segment eye diseases. *J Pharm Sci*. 2010;99:2219–2239. doi: 10.1002/jps.21987.
- [109] Mohammad DA, Sweet BV, Elnor SG. Retisert: is the new advance in treatment of uveitis a good one? *Ann Pharmacother*. 2007;41:449–454. doi: 10.1345/aph.1H540.
- [110] Jaffe GJ, McCallum RM, Branchaud B, Skalak C, Butuner Z, Ashton P. Long-term follow-up results of a pilot trial of a fluocinolone acetonide implant to treat posterior uveitis. *Ophthalmology*. 2005;112:1192–1198. doi: 10.1016/j.optha.2005.03.013.
- [111] 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.
- [112] Jiang J, Gill HS, Ghatge D, McCarey BE, Patel SR, Edelhauser HF, Prausnitz MR. Coated microneedles for drug delivery to the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:4038–4043. doi: 10.1167/iovs.07-0066.
- [113] Jiang J, Moore JS, Edelhauser HF, Prausnitz MR. Intra-scleral drug delivery to the eye using hollow microneedles. *Pharm Res*. 2009;26:395–403. doi: 10.1007/s11095-008-9756-3.
- [114] 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.
- [115] Gupta H, Aqil M. Contact lenses in ocular therapeutics. *Drug Discov Today*. 2012;17:522–527. doi: 10.1016/j.drudis.2012.01.014.

- [116] Kim J, Chauhan A. Dexamethasone transport and ocular delivery from poly(hydroxyethyl methacrylate) gels. *Int J Pharm.* 2008;353:205–222. doi: 10.1016/j.ijpharm.2007.11.049.
- [117] Berthélémy, S. (2015). Le port des lentilles de contact. *Actualités Pharmaceutiques*, 54 (547), 37–40.
- [118] Pierre-Luc Latreille, (2015), «Développement d’une lentille cornéenne médicamenteuse», mémoire, Université de Montréal
- [119] [www.2mcontact.com](http://www.2mcontact.com) « COMPRENDRE LES DIFFÉRENCES ENTRE LES LENTILLES DE CONTACT SOUPLES ET RIGIDES »
- [120] [www.1000lentilles.fr](http://www.1000lentilles.fr) « TOUT SAVOIR SUR LES MATÉRIAUX DES LENTILLES DE CONTACT ».
- [121] [www.lentillesmaroc.ma](http://www.lentillesmaroc.ma) « Qu’est-ce que des lentilles de contact ? ».
- [122] [www.guide-vue.fr](http://www.guide-vue.fr). « les-lentilles-souples ».
- [123] [www.dencott.com](http://www.dencott.com) les entilles-de-contact-sur-mesure-ce-quil-faut-savoir.html
- [124] Maissa C., 2012. Matériaux. In *Contactologie 2ème édition*, 185-219. Barthélémy B., Thiébaud T. (coordonnateurs). Tec & doc, Lavoisier, Paris.
- [125] 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
- [126] 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..
- [127] Barthélémy B., 2016. La perméabilité des lentilles de contact (souple ou rigide). <http://www.bbarthelemy.com/02%20free/telechargements/Fiches%20LC/fiche%20permeabilite.pdf>. Consulté le 19 mars 2016.
- [128] King-Smith PE, Fink BA, Hill RM, et al. The thickness of the tear film. *Curr Eye Res* 2004;29(4-5):357-68.
- [129] Contact lenses as a platform for ocular drug delivery Lokendrakumar C Bengani, Kuan-Hui Hsu, Samuel Gause & Anuj Chauhan†
- [130] Li C, Chauhan A. Modeling ophthalmic drug delivery by soaked contact lenses. *Ind Eng Chem Res* 2006;45(10):3718-34.
- [131] «Synthèse et étude des hydrogels à base de poly (vinylpyrrolidone) ( PVP) et poly (oxyde d’éthylène)( PEO),application dans le domaine médical», mémoire de magister, université des sciences et de la technologie Houari Boumediene TH7712(2013),

- [132] <http://les-polymeres-stimulables.e-monsite.com/pages/iii-hydrogels.html>
- [133] PavloDemianenko, «Développement de matériaux polymères à haute perméabilité d'oxygène», thèse de doctorat, Université du Maine, France 2015
- [134] « Synthèse de dérivés bi-fonctionnels photo-activables du glycérol », mémoire de master, université de Tlemcen 2016.
- [135] Polymeric hydrogels for novel contact lens-based ophthalmic drug delivery systems: A review
- [136] Patel, A., Cholkar, K., Agrahari, V., and Mitra, A. K. (2013). Ocular drug delivery systems: an overview. *World J. Pharmacol.* 2, 47–64. doi: 10.5497/wjp.v2.i2.47
- [137] Kang Derwent, J. J., and Mieler, W. F. (2008). Thermo-responsive hydrogels as a new ocular drug delivery platform to the posterior segment of the eye. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 106, 206–214
- [138] Kirchoff, S., Goepferich, A. M., and Brandl, F. P. (2015). Hydrogels in ophthalmic applications. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 95, 227–238. doi: 10.1016/j.ejpb.2015.05.016
- [139] Kirchoff, S., Goepferich, A. M., and Brandl, F. P. (2015). Hydrogels in ophthalmic applications. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 95, 227–238. doi: 10.1016/j.ejpb.2015.05.016
- [140] Contact lenses as drug-delivery systems: a promising therapeutic tool M.A. Holgado\*, A. Anguiano-Domínguez, L. Martín-Banderas Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, Sevilla, Spain
- [141] Álvarez-Lorenzo C, Anguiano-Igea S, Varela-García A, Vivero-López M, Concheiro A. Bioinspired hydrogels for drug-eluting contact lenses. *Acta Biomater.* 2019;84:49–62, <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2018.11.020>
- [142] Phan C, Walther H, Gao H, Rossy J, Subbaraman LN, Jones L. Development of an in vitro ocular platform to test contact lenses. *J Vis Exp.* 2016;110:53907, <http://dx.doi.org/10.3791/53907>.
- [143] Maulvi FA, Singhanian SS, Desai AR, Shukla MR, Tannk AS, Ranch KM. Contact lenses with dual drug delivery for the treatment of bacterial conjunctivitis. *Int J Pharm.* 2018;548:139–50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.06.059>
- [144] . Kim J, Peng CC, Chauhan A. Extended release of dexamethasone from silicone-hydrogel contact lenses containing vitamin E. *J Control Release.* 2010;148:110–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2010.07.119>.
- [145] Behl G, Iqbal J, O'Reilly NJ, McLoughlin P, Fitzhenry L. Synthesis and characterization of poly(2-hydroxyethyl methacrylate) contact lenses containing chitosan

nanoparticles as an ocular delivery system for dexamethasone sodium phosphate. *Pharm Res.* 2016;33:1638–48, <http://dx.doi.org/10.1007/s11095-016-1903-7>

[146] Katzer T, Chaves P, Pohlmann A, Guterres S, Beck RCR. Loading A drug on contact lenses using polymeric nanocapsules: effects on drug release, transparency, and ion permeability. *J Nanosci Nanotechnol.* 2017;17:9286–94, <http://dx.doi.org/10.1166/jnn.2017.13879>.

[147] Silva D, Pinto LFV, Bozukova D, Santos LF, Serro AP, Saramago B. Chitosan/alginate based multilayers to control drug release from ophthalmic lens. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2016;147:81–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.07.047>.

[148] Peng CC, Chauhan A. Extended cyclosporine delivery by silicone–hydrogel contact lenses. *J Control Release.* 2011;154:267–74, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.06.028>.

[149] Dixon P, Ghosh T, Mondal K, Konar A, Chauhan A, Hazra S. Controlled delivery of pirfenidone through vitamin E-loaded contact lens ameliorates corneal inflammation. *Drug Deliv Transl Res.* 2018;8:1114–26, <http://dx.doi.org/10.1007/s13346-018-0541-5>.

[150] González-Chomón C, Silva M, Concheiro A, Álvarez-Lorenzo C. Biomimetic contact lenses eluting olopatadine for allergic conjunctivitis. *Acta Biomater.* 2016;41:302–11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2016.05.032>.

[151] Phan MC, Weber S, Mueller J, Yee A, Jones L. A rapid extraction method to quantify drug uptake in contact lenses. *Transl Vis Sci Technol.* 2018;2:11, <http://dx.doi.org/10.1167/tvst.7.2.11>.

[152] Soluri A, Hui A, Jones L. Delivery of ketotifen fumarate by commercial contact lens materials. *Optometry Vision Sci.* 2012;89:1140–9, <http://dx.doi.org/10.1097/OPX.0b013e3182639dc8>.

[153] Hsu KH, Carbia BE, Plummer C, Chauhan A. Dual drug delivery from vitamin E loaded contact lenses for glaucoma therapy. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015;94:312–21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.06.001>.

[154] Lavik E, Kuehn M, Kwon Y. Novel drug delivery systems for glaucoma. *Eye.* 2011;25:578–86, <http://dx.doi.org/10.1038/eye.2011.82>.

[155] Mohammadi S, Jones L, Gorbet M. Extended latanoprost release from commercial contact lenses: in vitro studies using corneal models. *PLoS One.* 2014;9:e106653, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0106653>.

[156] Horne RR, Judd KE, Pitt WG. Rapid loading and prolonged release of latanoprost from a silicone hydrogel contact lens. *J Drug Deliv Sci Tec.* 2017;41:410–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jddst.2017.08.011>.

- [157] Garcí'a-Milla'n E, Koprivnik S, Otero-Espinar FJ. (2015). Drug loading optimization and extended drug delivery of corticoids from pHEMA based soft contact lenses hydrogels via chemical and microstructural modifications. *Int J Pharm* 487:260–9.
- [158] Maulvi FA, Soni TG, Shah DO. (2015). Extended release of hyaluronic acid from hydrogel contact lenses for dry eye syndrome. *J Biomater Sci Polym Ed* 26:1035–50.
- [159] Tang L, Zhao CY, Wang XH, et al. (2015). Macromolecular crowding of molecular imprinting: a facile pathway to produce drug delivery devices for zero-order sustained release. *Int J Pharm* 496:822–33.
- [160] Zhang W, Zu D, Chen J, et al. (2014). Bovine serum albumin–meloxicam nanoaggregates laden contact lenses for ophthalmic drug delivery in treatment of postcataract endophthalmitis. *Int J Pharm* 475:25–34
- [161] Jung HJ, Abou-Jaoude M, Carbia BE, et al. (2013). Glaucoma therapy by extended release of timolol from nanoparticle loaded siliconehydrogel contact lenses. *J Control Release* 165:82–9.
- [162] Arslan M, Gevrek TN, Sanyal R, Sanyal A. (2015). Fabrication of poly (ethylene glycol)-based cyclodextrin containing hydrogels via thiolene click reaction. *Eur Polym J* 62:426–34.
- [163] Hu X, Tan H, Wang X, Chen P. (2016). Surface functionalization of hydrogel by thiol-ene click chemistry for drug delivery. *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp* 489:297–304.
- [164] Jain RL, Shastri J. (2011). Study of ocular drug delivery system using drug-loaded liposomes. *Int J Pharm Investig* 1:35–41.
- [165] Gulsen D, Chauhan A. (2005). Dispersion of microemulsion drops in HEMA hydrogel: a potential ophthalmic drug delivery vehicle. *Int J Pharm* 292:95–117.
- [166] Hsu KH, Carbia BE, Plummer C, Chauhan A. (2015). Dual drug delivery from vitamin E loaded contact lenses for glaucoma therapy. *Eur J Pharm Biopharm* 94:312–21.
- [167] Yokozaki Y, Sakabe J, Ng B, Shimoyama Y. (2015). Effect of temperature, pressure and depressurization rate on release profile of salicylic acid from contact lenses prepared by supercritical carbon dioxide impregnation. *Chem Eng Res Des* 100:89–94.
- [168] Ciolino JB, Stefanescu CF, Ross AE, et al. (2014). In vivo performance of a drug-eluting contact lens to treat glaucoma for a month. *Biomaterials* 35:432–9.
- [169] Kim HJ, Zhang K, Moore L, Ho D. (2014). Diamond nanogel-embedded contact lenses mediate lysozyme-dependent therapeutic release. *ACS Nano* 8:2998–3005.

[1] «*Therapeutic Contact Lenses with Polymeric Vehicles for Ocular Drug Delivery*» Seung Woo Choi et Jaeyun Kim.

[170] « *Contact lenses for ophthalmic drug delivery* », Alex Hui en 2017 SCHOOL OF OPTOMETRY AND VISION SCIENCE, THE UNIVERSITY OF NEW SOUTH WALES, SYDNEY, NEW SOUTH WALES, AUSTRALIA

[171] Department of Chemical Engineering, 1006 Center Drive, University of Florida, Gainesville, FL 32611, United States\*Correspondence: chauhan@che.ufl.edu

[172] *Drug Delivery* 2016; 23(8): 3017–3026! 2016 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group. DOI: 10.3109/10717544.2016.1138342

[173] Hiratani H, Fujiwara A, Tamiya Y, Mizutani Y, Alvarez-Lorenzo C. Ocular release of timolol from molecularly imprinted soft contact lenses. *Biomaterials* 2005;26:1293–

[174] Polymeric hydrogels for novel contact lens-based ophthalmic drug delivery systems: A review

# ANNEXE 1

## Glossaire :

Terme	Définition
Acini	désigne une cavité épithéliale arrondie bordée par des cellules sécrétrices qui débouche dans le canal excréteur d'une glande.
Acuité visuelle	mesurée sur un œil, en vision de loin, est la capacité à discerner un petit objet situé le plus loin possible, ce qui est équivalent à voir à une distance fixe (en général cinq mètres) un petit objet sous le plus petit angle possible.
Amblyopie	est une déficience visuelle unilatérale qui est généralement constatée chez les jeunes enfants. On parle souvent d'un « œil paresseux ».
Androgène	est le terme générique pour tout composé naturel ou synthétique, généralement une hormone stéroïdienne, qui stimule ou contrôle le développement et le maintien des caractères mâles chez les vertébrés en se liant aux récepteurs androgènes.
Anti-SSa ou anti-SSb	sont des auto-anticorps reconnaissant des polypeptides fixés sur de petits ARN appelés YRNA, préférentiellement cytoplasmiques (70 %), mais également nucléaires (30 %).
Apoptose kératocytaire	Apoptose des kératocytes, Apoptose : correspond à un suicide cellulaire, ou mort cellulaire programmée (selon un programme génétique établi). Kératocyte : Cellule cornéenne de type conjonctif ou fibrocyte.
Atrophique	Relatif à l'atrophie (diminution du volume d'un organe ou d'un tissu).
Biopsie	Prélèvement d'un fragment de tissu sur un être vivant en vue d'un examen microscopique.
Carotide	est une artère située dans le thorax et le cou, et qui vascularise la plus grande partie de la tête et une partie du cou.
Cataracte	est l'opacification partielle ou totale du cristallin, lentille convergente située à l'intérieur de l'œil. Cette opacification est responsable d'une baisse progressive de la vue, au début accompagnée de gêne à la lumière (photophobie).
Chirurgie réfractive	comprend les interventions qui ont pour objet de corriger l'amétropie, à l'aide d'un appareil ou dispositif médical, tel le laser ou l'implant (lentilles intra-oculaires), ou d'instruments chirurgicaux.
Choroïde	est l'une des couches de la paroi du globe oculaire, située entre la

	sclérotique à l'extérieur et la rétine à l'intérieur. C'est une couche richement vascularisée qui assure la nutrition de l'iris et des photorécepteurs rétiens.
Cristallin	est une lentille avasculaire de puissance convergente située en arrière de l'iris. il participe à la focalisation des rayons lumineux sur la rétine et à l'accommodation.
Cryoglobulines	sont des immunoglobulines, présents dans le sang (cryoglobulinémie), et qui se solidifient ou se gélifient à froid, et se redissolvent à la chaleur de façon réversible.
Dioptrie	est l'unité qui exprime la « puissance » de la correction en lunettes ou en lentilles.
Ditrichiasis	correspond à une deuxième rangée de cils surnuméraires au niveau des glandes de Meibomius. Il est le plus souvent d'origine congénitale
Dystrophie	Trouble de la nutrition ou du développement.
Endophtalmie	est une inflammation de l'œil d'origine infectieuse.
Entropion	est un enroulement du bord libre de la paupière vers l'intérieur (vers la cornée).
Ferritine	Protéine qui assure le stockage du fer dans l'organisme (foie, rate, moelle osseuse).
Fibrilles de collagène	Le collagène fait partie d'une famille de protéines dites structurales, le plus souvent présente sous forme fibrillaire. Elle est présente dans la matrice extracellulaire des organismes animaux. Ces protéines ont pour fonction de conférer aux tissus une résistance mécanique à l'étirement.
Fluorescéine	est un médicament utilisé pour le diagnostic de problèmes oculaires. Il s'agit d'un colorant qui est capté par les parties endommagées de la cornée, qui se colorent en vert sous une lumière bleu de cobalt.
Fornix	(du latin fornix, « arc, arche ») est un faisceau de fibres (axones) du cerveau en forme de deux C à concavité inférieure, proches à l'avant et plus écartés à l'arrière et en bas (d'où son autre nom : trigone, du fait qu'il forme une sorte de triangle enroulé sur lui-même).
Ganglion trigéminé	est le ganglion nerveux du nerf trijumeau (cinquième paire de nerfs crâniens).
Glandes parotides	situées à l'arrière de la bouche sous les oreilles, qui sécrètent le plus grand volume de salive.
Glandes sudoripares apocrines	N'étant actives qu'à partir de la puberté les glandes sudoripares apocrines sont associées à des follicules pileux des aisselles, autour de l'anus et des mamelons. Ne participant que peu à la thermorégulation
Humeur aqueuse	Est un liquide biologique transparent à faible viscosité, dépourvu

	d'éléments figurés du sang ,continuellement filtré et renouvelé qui ,avec le corps vitré , maintient la pression intra oculaire et la forme du globe oculaire
Hypermétropie	Est une anomalie de la vision très répandue ; se traduisant par une perception floue des objets situés à proximité.
hypotonie	Est une diminution pathologique ou non du tonus musculaire
Idiopathique	Est un adjectif utilisé en médecine qui indique : soit une maladie ou symptôme existant par lui-même dont on n'a pu attribuer la cause.
Iris	Correspond à la zone colorée de l'œil qui est percée en son centre par la pupille, dans laquelle la lumière pénètre.
Kérato-conjonctivites gigantopapillaires	Est une conjonctivite particulière, touchant surtout les porteurs de lentilles souples.
Kératoplastie	Elle consiste à replacer la partie de la cornée malade sur un ou plusieurs épaisseurs par une cornée saine d un donneur.
Lampe à fente	C'est un microscope binoculaire qui permet d'examiner le segment antérieur de l œil.
Larmoiement	Est la production de larmes par les glandes lacrymales, provoquée par une irritation de l œil ou par des émotions.
Macula	Encore appelée tache jaune, une zone de la rétine située au fond de l œil.
Mécanorécepteurs et mécanocicepteurs	I-Mécanorécepteur :est un terme générique pour désigner des neurones sensoriels sensibles aux déformations mécaniques II-Mécanocicepteur : sont des nocicepteurs réactif à un stimulus mécanique, un pincement très fort d une part mais aussi une pique ou quelque lésion
Mucine	Est une grande protéine fortement glucosée et entrant dans la composition de nombreux mucus recouvrant les cellules en contact avec le milieu extérieur et protégeant les épithéliums contre toutes sorte d agressions d'origine extérieur ou intérieur
Mydriase	Est une augmentation du diamètre de la pupille par contraction du muscle dilatateur du l iris, dont les fibres sont radiales
Myopie	Est un trouble de la vision dont le symptôme principal du sujet est de voir flou au loin
Nécrolyse	Destruction des tissus d un corps vivant par dissolution notamment en contact d un acide très corrosif
néo vascularisation	Formation de nouveaux vaisseaux sanguins fonctionnels irrigant une tumeur ou toute autre anomalie tissulaire, notamment oculaire
Orbscan	C'est un topographe cornéen, il permet de mesurer l élévation antérieure et postérieure de la cornée
Phénomène de Raynaud ou purpura	C'est un vas spasme localisé à un ou plusieurs doigts de la main en réponse au froid ou à un stress émotionnel
Photophobie	Est une sensibilité accrue, voir une intolérance à la lumière
Prétarsale	Existe au dessus du sillon palpébral, la zone prétarsale est considérée comme responsable de clignotement spontané

protrusion	Action qui pousse en avant un organe dans des conditions anormales
Pulpe dentaire	Est la partie la plus interne de la dent, elle est constituée de tissu conjonctif, de lymphatiques, de nerfs et de vaisseaux
Rétine	Est une fine membrane tapissant la surface interne du globe et nécessaire à la vision
Sclérotique	Est la partie blanche et opaque de l'œil
Strabisme	Est un trouble musculaire causant un mauvais alignement des yeux et les empêchant de fixer un objet
Symlépharon	Adhérence entre la conjonctive de la paupière et la conjonctive de l'œil, d'origine cicatricielle
Synéchies	Est un accolement de deux tissus (ou de deux parties d'un organe) séparés en temps
Test de Shirmer	Est utilisé en ophtalmologie pour déceler la xérophtalmie. Ce test permet donc d'évaluer la quantité de larmes dans l'œil
Zonule	(membrane Zinn, zonule ciliaire) est un anneau de torons fibreux reliant le corps ciliaire avec le cristallin de l'œil.

## ANNEXE 2

**Tableau 1 : Sélection d'expériences d'administration de médicaments par lentilles de contact examinant l'administration d'agents anti-microbiens [170].**

système de lentille	Médicament (s) utilisé (s)	Conditions de chargement du médicament dans les lentilles de contact	Mesures	Résultats et interprétation	Référence (s)
<b>Antibactériens</b>					
<b>Verres Saufon 85non modifié</b>	Carbénicilline, Gentamicine et Chloramphénicol	Trempage dans 500 ou 100 mg / ml de carbénicilline, 40 mg / ml de gentamicine ou 100 mg / ml chloramphénicol pour 30 minutes	<i>In vivo</i> : La variation de la concentration du médicament dans l'humeur aqueuse au fil du temps, déterminé par diffusion discale pour les patients subissant une extraction de cataracte	<i>In vivo</i> : Carbénicilline: persistant pendant deux heures (122,5 ± 1 µg / ml et 28,0± 9,4 µg / ml pour 500 et 100 mg / ml de chargement, respectivement)  Gentamicine : persiste pendant six heures (1,75 µg / ml)  Chloramphénicol : persiste pendant quatre heures (4,66± 1,25 µg / ml) Temps plus élevé mais plus court au pic de concentration par rapport à l'injection sous-conjonctivale.	<b>Jain 1983</b>
<b>Verres HEMA Commerciales non modifiées</b>	Gentamicine	Trempage dans une solution médicamenteuse à 5 mg / ml pendant la nuit	<i>In vivo</i> : La concentration du médicament dans le film lacrymal déterminée par gélose Essai biologique de diffusion sur des humains adultes en bonne santé	Concentration inhibitrice minimale (1,6 µg / ml) trouvé dans le film lacrymal jusqu'à trois jours de port de lentilles de contact	<b>Busin 1988</b>
<b>Verres et afilcon A non modifiés</b>	Gentamicine, Kanamycine, Ciprofloxacine, Ofloxacin	Trempage dans une solution médicamenteuse à 3 mg / ml pendant une heure	<i>In vivo</i> : La concentration du médicament dans l'humeur aqueuse déterminée par polarisation de fluorescence,	Par rapport au régime standard prophylactique (neuf gouttes sur deux heures avant la chirurgie), statistiquement les concentrations de ciprofloxacine, ofloxacin et tobramycine	<b>Hehl 1999</b>

			immun essai ou HPLC sur des patients subissant une opération de la cataracte	trouvée dans les humeurs sont nettement plus élevées lors de l'utilisation de lentilles chargées	
<b>Verres et afilcon A non modifiés</b>	Lemofloxacin	Trempage dans une solution de loméfloxacin à 3 mg / ml pendant une heure avec vibration	<b>In vivo :</b> La concentration cornéenne et celle de l'humeur aqueuse déterminée au cours du temps par HPLC sur des lapins albinos femelles	La concentration maximale s'est produite après quatre heures, une concentration plus élevée observé par rapport à l'heure de l'instillation de collyre (213,96± 60,87 µg / ml contre 31,48± 13,12 µg / ml dans la cornée et 26,6± 4,81 µg / ml contre 4,69± 2,18 µg / ml dans l'humeur aqueuse)	<b>Tian 2001</b>
<b>Lentilles hydrogels et hydrogels silicone non modifiées commerciales</b>	Ciprofloxacin et moxifloxacin	Trempage dans des solutions de ciprofloxacin à 3 mg / ml (pH 4,0) ou des solutions à 1 mg / ml de moxifloxacin pendant 24 heures	<b>In vitro :</b> Concentration du médicament en solution au fil du temps mesuré par spectrophotométrie, et in vitro avec un modèle oculaire imitant les conditions du flux de larmes sur 24 heures	La libération maximale des lentilles hydrogel (ciprofloxacin et moxifloxacin est de 109±5 µg / lentille et 226±2 µg / lentille) plus que des hydrogels de silicone (ciprofloxacin et moxifloxacin. 63 ±6 µg / lentille et 36± 1 µg / lentille) en solution les surfaces chargées libèrent plus que des lentilles non chargées. La cinétique de libération statique est rapide en solution, majorité de la libération de médicament est observée dans la première heure. L'utilisation des débits physiologiques modifie considérablement la cinétique de libération et donne des profils de libération plus linéaires au fil du temps	<b>Karlgard 2003</b>  <b>Hui 2008</b>  <b>Bajgrowicz 2015</b>
<b>Lentilles anioniques HEMA modifiées</b>	Moxifloxacin et gatifloxacin	Trempage dans des solutions à 5 mg / ml de moxifloxacin ou 3 mg / ml de gatifloxacin avec autoclavage	<b>In vitro :</b> La libération de médicament dans le PBS déterminé par HPLC, la solution PBS périodiquement sur 72 heures  <b>In vivo:</b> La concentration du médicament dans la cornée, l'humeur aqueuse et le cristallin de	<b>In vitro :</b> libération maximale du médicament en une heure (118±7,4 µg / lentille de gatifloxacin, 131±0,7 µg / lentille moxifloxacin); sur une période de 72 heures Libération constamment supérieure pour les lentilles modifiées par rapport aux lentilles commerciales imbibées.  <b>In vivo :</b> concentration de médicament dans la	<b>Kakisu 2013</b>

			Lapins albinos japonais déterminé par HPLC, le nombre de staphylocoques aureus récupéré des yeux énucléés au fil du temps le modèle lapin endophtalmique	cornée, l'humeur aqueuse et le cristallin de manière cohérente est plus élevés que celle de trois instillations de collyre antibiotique sur une période de 45 minutes. Niveaux indétectables de bactéries dans les yeux traités par lentilles de contact.	
<b>Lentilles à impression moléculaire à base d'acide acrylique pHEMA-TRIS</b>	Ciprofloxacin	Trempage dans une solution de Ciprofloxacin-HCl pH 4,0 à 3 mg / ml pendant 24 heures.	<b>In vitro :</b> La concentration de la ciprofloxacin-HCl dans la solution au fil du temps est mesuré par spectrophotométrie.	<b>In vitro :</b> La libération significative de ciprofloxacin observée jusqu'à 14 jours selon la nature du monomère fonctionnel, et le rapport monomère fonctionnel/modèle  <b>In vivo :</b> Réduction significative du nombre de bactéries récupérées des yeux traités avec verres modifiés comparés au traitement avec des lentilles non modifiées ou sans traitement	<b>Hui 2012</b>
		Trempage dans une solution de Ciprofloxacin-HCl pH 4,0 à 3 mg / ml pendant 24 heures après autoclavage	<b>In vivo :</b> Le nombre de bactéries Pseudomonas aeruginosa (unités formant une colonie) récupérées de cornée de lapins homogénéisé dans le modèle d'infection de kératite		<b>Hui 2014</b>
<b>Lentilles à impression moléculaire à base d'acide acrylique pHEMA</b>	Polymyxine	Trempage dans une solution à 4 mg / ml de polymyxine B pour trois jours.	<b>In vitro :</b> La concentration de polymyxine B en solution au cours du temps déterminé par Absorbance UV à 258 nm. Libération de vancomycine des gels polymyxine B imprimés a également été exploré.	<b>In vitro :</b> Libération prolongée de polymyxine B des hydrogels imprimés pendant plus de deux semaines. Hydrogels imprimés en Polymyxine B n'ont pas interagi favorablement avec la vancomycine, un antibiotique de taille similaire mais avec une conformation moléculaire différente. Les matériaux imprimés ont conservés la «Mémoire» même après chargement et libération de la vancomycine, démontrant un profils de libération de polymyxine B similaire aux matériaux fraîchement imprimés synthétisés.	<b>Malakooti 2015</b>
<b>Surface de liposome Immobilisée sur</b>	Lévofloxacin	Jusqu'à 10 couches de lévofloxacin chargées de liposomes (préparés en solutions à 100 mg / ml)	<b>In vitro :</b> libération de médicament dans 3 ml de solution de NaCl 150 mmol / l surveillée par fluorescence	<b>In vitro :</b> 8±3 µg / ml, 24 ±1 µg / ml et 40±10 µg / ml à partir de lentilles avec deux, cinq et 10 couches de liposomes. La libération se produit dans une phase initiale rapide initiale	<b>Danion 2007</b>

<b>hioxifilcon B</b>		déposé sur la surface de la lentille.		suivie d'une phase lente jusqu'à 120 heures.	
<b>Film PLGA entre deux couches de pHEMA Chargé de médicament</b>	Ciprofloxacin	Rapport 1 : 1 de ciprofloxacin : PLGA, moulé au solvant, entre deux couches de pHEMA	<i>In vitro</i> : masse de ciprofloxacin libérée dans le milieu déterminé en utilisant HPLC	<i>In vitro</i> : Une cinétique de libération d'ordre zéro de plus de plus de quatre semaines, avec 134 µg libérés par jour en moyenne. Seulement 23% du total du médicament libéré au cours du mois initial	<b>Ciolino 2009</b>
<b>Antivirales</b>					
<b>Lentille Ocufileon D Non modifié commercial</b>	Sulfate d'héparine peptide liant G2-C Modifié	Trempe dans une solution G2-C de 10 mg/ml pendant cinq jours à 37 C	<i>In vitro</i> : Absorption de peptide en solution déterminé par absorbance. <i>In vivo</i> : Modèle simple de souris infectée par le virus de l'herpès. Comparaison de la cornée de souris prétraitées et traité avec solution élué par les lentilles cornéennes chargés ou PBS. la Présence du virus marqué sur la cornée de la souris, et le titres du virus déterminés par infection des cellules de Véro à partir de la cornée infectée	<i>In vitro</i> : La libération de G2-C observé sur huit jours <i>In vivo</i> : Traitement de la cornées de souris avec solutions éluées à partir des lentilles de contact après trois jours ont montré de manière significative que le virus étiquetés réduits sur la cornées et le virus mesurable titré, impliquant que G2-C libérées par les lentilles de contact son activité peut prévenir l'infection par le virus	<b>Jaishankar 2016</b>
<b>Antifongiques</b>					
<b>Lentilles à hydrogel non modifié commercial et hydrogel silicone</b>	Natamycine	Solution de 2,6 mg/ml préparé à l'aide de l'ASDM pendant 24 heures	<i>In vitro</i> : La concentration du médicament au fil du temps déterminé par UV	Hydrogels libérés au maximum de 199,4 ±29,9 µg/lentille à partir de la majorité d'hydrogel de silicone étudié. La majorité du médicament libéré dans les premières heures. Utilisation de DMSO cause une augmentation significative du diamètre des matériaux hydrogels non siliconés mais	<b>Phan 2013</b>

				revenu en taille dans une solution saline tamponnée	
<b>Lentilles à hydrogel non modifié commercial et hydrogel de silicone</b>	Natamycine et fluconazole	1g/ml de solutions pour chaque médicament individuel	<i>In vitro</i> : Observation de Candida albicans sur gélose par modèle de photographie oculaire	Les lentilles imprégnées de médicaments placées sur l'œil par modèle de photographié pour déterminer le temps de formation des colonies de C. albicans sur solution d'agar. Les lentilles chargées de Natamycine démontrées que la croissance de la levure limitée sur 48 heures	<b>Phan 2016</b>
<b>Film PLGAentre deux Couhes de pHEMA</b>	Econazole	200 mg d'Econazole incorporé dans 100 mg de PLGA et acétate d'éthyle, forment trois dimensions différentes à la surface	<i>In vitro</i> : Les effets fongicides des lentilles déterminées par contact direct des lentilles ou produits de libération à divers stades du médicament libération avec C. albicans médias de croissance	Lentilles contenant 16 mg chargées comme PLGA a démontré son efficacité fongicide. La concentration d'éconoazole à la hausse de21 jours	<b>Ciolino2011</b>
<b>Dépôt de vitamine E (en quantités diverses) sur les lentilles commerciales en hydrogel silicone</b>	Fluconazole	Trempage jusqu'à l'équilibre dans une solution de fluconazole de 0,7 mg/ml préparée à l'aide de PBS	<i>In vitro</i> : La concentration du médicament au fil du temps déterminé par absorbance UV	Augmentation du dépôt de vitamine E sur la surface de la lentille de contact proportionnellement à l'augmentation du temps de libération du fluconazole. 60 mg libéré en 10 heures pour 17 pour cent de la charge en vitamines E et 227 heures pour 66 pour cent de la charge en vitamine E	<b>Peng 2010</b>

DMSO: dimethyl sulfoxide, HPLC: Chromatographie Liquide à Haute Performance, PBS: solution tampon salin de phosphate, pHEMA: poly-2-hydroxyethyl methacrylate, PLGA: poly- (DL-acide lactique acide co-glycolique), TRIS: Tris(triméthylsiloxy) silyl-propyl methacrylate, UV: ultraviolet.

**Tableau 2 : Sélection d'expériences d'administration de médicaments par lentilles de contact examinant l'administration d'agents anti-inflammatoires [170]**

Système de lentille	Médicament (s) utilisé (s)	Conditions de chargement du médicament dans les lentilles de contact	Mesures	Résultats et interprétation	Référence (s)
<b>CORTICOSTEROIDS</b>					
<b>Hydrogel commercial non modifié et lentille en silicone hydrogel</b>	Phosphate de sodium de Dexaméthasone	Solution de 0.845 mg/ml (Karlgard) ou 1 mg/ml (Boone)	<b>In vitro :</b> Les concentrations en dexaméthasone au cours du temps sont mesurées par l'absorbance en UV	<b>In vitro :</b> La libération maximale des lentilles hydrogel est de $65 \pm 1,2$ µg/lentille (alphafilconA) et généralement plus que les lentilles en silicone hydrogel étudiés	<b>Karlgard 2003</b>  <b>Boone 2009</b>
<b>Lentilles Sauflon 70 non modifié</b>	Dexaméthasone	Solution de 4 mg/ml pour 30 minutes	<b>In vivo :</b> La concentration dans l'humeur aqueuse est déterminée par absorption à 410 nm, comparée à l'injection sous-conjonctivale	<b>In vivo :</b> la concentration en dexaméthasone a persisté pendant 12 heures dans l'humeur aqueuse du patient subissant une chirurgie de cataracte traité avec lentilles de contact chargées. Le pic de la concentration est déterminé d'être inférieur à celui de l'injection sous-conjonctivale	<b>Jain 1979</b>
<b>Hydrogel en silicone commercial Revêtu par la vitamine E</b>	Dexaméthasone	Trempe dans une solution de médicament PBS jusqu'à l'équilibre ou dans une solution de médicament-éthanol-vitamine E pendant 24 heures	<b>In vitro :</b> la concentration en dexaméthasone dans la solution est déterminée par l'absorbance en UV	<b>In vitro :</b> Le temps de libération de dexaméthasone a augmenté entre sept et neuf jours, plus de 16 fois par rapport au temps de libération pour les verres non revêtus par la vitamine E	<b>Kim 2010</b>
<b>Impression moléculaire</b>	Acétate de prednisolone	solution de 20 mg / ml pour 48 heures en chambre	<b>In vitro :</b> La concentration en acétate de	<b>In vitro :</b> le rapport 1: 4 acétate de prednisolone à l'acide	<b>Malaekheh-Nikouei 2012</b>

hydrogels HEMA/acide méthacrylique		Température	prednisolone dans le PBS ou dans un liquide lacrymal artificiel est déterminée par l'absorbance en UV	méthacrylique pendant l'impression a conduit au plus grand effet d'impression avec lentilles imprimées libérant pour plus de 48 heures	
<b>ANTI-INFLAMATOIRES NON STEROIDIENS(AINS)</b>					
Hydrogel commercial non modifié et lentille en silicone hydrogel	Ketorolac trométhamine	Solution de 0.30 mg/ml pour 50 heures	<b>In vitro</b> : la libération de kétorolac par lentille est observée plus de 50 heures par l'absorbance en UV	<b>In vitro</b> : lentilles hydrogels ont libéré un maximum de $35 \pm 11$ µg / lentille (alphafilcon A), plus que la libération de pHEMA ionique et matériaux à haute teneur en eau	<b>Karlgard 2003</b>
<b>IMMUNOMODULATEURS</b>					
Microémulsion et hydrogel pHEMA chargé de surfactant	Cyclosporine A	Incorporation de microémulsions ou tensioactifs chargés de cyclosporine avec cyclosporine mélangée directement dans pHEMA prépolymérisé	<b>In vitro</b> : La concentration de cyclosporine en solution est déterminée par HPLC	<b>In vitro</b> : incorporation de cyclosporine A dans le cristallin soit par microémulsions ou par dissolution directe à l'aide d'un tensioactif autorisé pour que la libération de cyclosporine du pHEMA se prolonge à 20 jours ou plus par rapport à sept jours à compter pour lentilles non-modifiées	<b>Kapoor 2008</b>
Lentilles de contact commerciales revêtues et non revêtues par la vitamine E	Cyclosporine A	Trempeage dans une solution à 17 µg / ml de cyclosporine PBS jusqu'à l'équilibre	<b>In vitro</b> : concentration de la cyclosporine est déterminée par UV	<b>In vitro</b> : les lentilles hydrogels en silicone commerciales non modifiées étaient capables de libérer pendant 15 jours du fait de l'interaction des médicaments hydrophobes avec monomères de la lentille hydrophobes Incorporation de 10 % de vitamine E et la libération se prolonge à plus d'un mois	<b>Peng 2011</b>

HPLC: Chromatographie Liquide à Haute Performance, PBS: solution tampon salin de phosphate, pHEMA: poly-2-hydroxyléthyl méthacrylate, UV: ultraviolet.

**Tableau 3 : Résumé des expériences sélectionnées pour l'administration des médicaments antiallergiques par les lentilles cornéennes [170].**

Système de lentille	Médicament (s) utilisé (s)	Conditions de chargement du médicament dans les lentilles de contact	Mesures	Résultats et interprétation	Référence (s)
<b>Antihistaminiques</b>					
<b>Hydrogel non modifié commercial et matériaux hydrogel silicone</b>	L'Acide cromoglicique	Solution de 20 mg / ml pour 50 heures	<i>In vivo</i> : La concentration de l'acide cromoglicique dans la solution saline tamponnée du borate sur 50 heures déterminé par UV	<i>In vitro</i> : La plus grande libération a été observée avec l'alphafilcon A, avec $1147 \pm 146$ µg/lentille qui a été statistiquement différente de tous les autres types de lentilles	<b>Karlgard2003</b>
<b>Hydrogel non modifié commercial et matériaux hydrogel Silicone</b>	Fumarate de kétotifène	Solution de 2.5 mg / ml pour 24 heures	<i>In vitro</i> : La concentration de kétotifène dans la solution saline tamponnée du borate sur 24 heures est déterminée par UV	<i>In vitro</i> : Les lentilles chargées libèrent la plus grande quantité de kétotifène, avec étafilcon A (dégagement de $284,5 \pm 29,8$ µg/lentille) et balafilcon A ( $227,6 \pm 14,7$ µg/lentille) au-dessus de 24 heures. Aucune libération soutenue de plus de quatre heures	<b>Soluri 2012</b>
<b>Acide acrylique combiné, acrylamide, N-vinyle- 2-pyrrolidinone et polyéthylène glycol (200) di méthacrylate par impression moléculaire à base de gels pHEMA</b>	Fumarate de kétotifène	Trempe dans une solution concentrée de kétotifène jusqu'à l'équilibre	<i>In vitro</i> : La concentration du fumarate de kétotifène dans l'eau désionisée, le liquide lacrymal artificiel et le fluide du larmoiement artificiel déterminé par absorbance UV  La libération du médicament déterminée dans l'évier infini et dans des conditions micro	<i>In vitro</i> : inclusion de quatre monomères fonctionnels sélectionnés pour imiter le récepteur de l'histamine par augmentation de la charge de six à huit fois. En puits 80 % de la totale quantité de médicament libérée après quatre jours. La présence de lysozyme dans les milieux de diffusion prolonge de cinq fois la durée de diffusion  Libération sous les conditions micro fluidique, indépendante de la concentration une cinétique de libération d'ordre zéro est	<b>Venkatesh2007</b>  <b>Ali 2007</b>  <b>Venkatesh2008</b>  <b>Tieppo 2012</b>

			fluidiques	observée sur 3, 5 jours	
			<b>In vivo</b> : la concentration de kétotifène dans le film lacrymal chez les lapins blancs de la nouvelle Zélande sur plus de 26 heures de port de lentilles	<b>In vivo</b> : l'augmentation du temps de séjour moyen dans le film lacrymal est de 4 et 50 fois en utilisant un système de délivrance de lentilles de contact imprimées par rapport aux non imprimées et aux gouttes ophtalmiques respectivement	
<b>Modèle DMA, AM-PDMS-AM, TRIS lentilles cornéennes avec hydrogel de silicone</b>	Fumarate de kétotifène	Solution de 1,945 mg/ml pour cinq jours	<b>In vitro</b> : La libération du kétotifène plus de 36 heures est déterminée par HPLC  <b>In vivo</b> : La concentration du kétotifène dans le film lacrymal pendant 36 heures déterminée par la CLHP	<b>In vitro</b> : La libération de kétotifène en présence d'hydrogel de silicone corrélée à la composition du polymère, libération plus rapide en phase hydrophile  <b>In vivo</b> : Lentilles de contact portant 19,53 µg/ml de kétotifène détecté dans le film lacrymal après 24 heures, ce qui est supérieure à la concentration effective de 2 µg/ml	<b>Xu 2011</b>
<b>Lentilles pHEMA à impression moléculaire avec combinaison d'acide acrylique acrylamide, acide 2-acrylamido-2-méthyle-1-propane sulfonique benzylméthacrylate</b>	Chlorhydrate d'olopatadine	Solutions de 0,2 ou 10 mg/ml pendant 20 jours	<b>In vitro</b> : La libération de l'olopatadine est supérieure à 48 ou 72 heures dans le liquide lacrymal artificiel	<b>In vitro</b> : différentes combinaisons de la fonction sélectionnée des monomères ont influencé la capacité des matériaux pour libérer l'olopatadine. Combinaison d'acide acrylique, 2-acrylamido-2-méthyle-1-acide propane sulfonique et benzylméthacrylate ont pu réaliser les concentrations thérapeutiques dans la solution en quelques heures et maintenir la libération pendant plus de 24 heures	<b>Gonzalez-Chomon 2016</b>

DMA : N,N-diméthylacrylamide, HPLC : chromatographie liquide à haute performance, MA-PDMS-MA : poly diméthyle siloxane méthacrylés bitelechéliques, pHEMA: poly-2-hydroxyethyl methacrylate, TRIS : 3-méthacryloxypropyltris (triméthysiloxy) silane, UV : ultraviolet.

**Tableau 4 : Certaines expériences d'administration de médicaments par lentilles de contact examinant l'administration d'agents anti-glaucome [170].**

Système de lentille	Médicament (s) utilisé (s)	Conditions de chargement du médicament dans les lentilles de contact	Mesures	Résultats et interprétation	Référence (s)
<b>Béta-bloquants et alpha-antagonistes</b>					
Lentille de contact vasurfilcanA,et afilecan A et viflicon non modifiés commerciales	Maléate de timolol ou tartrate de brimonidine	0.65mg/ml de maléate de timolol ou 0.2mg/ml de brimonidine pendant sept heures	<i>In vitro</i> : Concentration du médicament dans 25ml de PBS Déterminé par HPLC (vasurfilcan A uniquement)  <i>In vivo</i> : PIO sur trois volontaires après avoir porté une lentille neuve chargé pendant 30 minutes chaque matin	<i>In vitro</i> : Maximum du timolol et les concentrations de brimonidine observés après 60 minutes sont (0.033mg/ml et 0.009mg/ml, respectivement)  <i>In vivo</i> : Dans plus de 14 jours de traitement, Il n'y a aucun signe de toxicité observé chez les patients qui portent des lentilles, et les niveaux de PIO sont tombés à un niveau similaire que la thérapie quotidienne par des gouttes oculaires	Schultz 2009
MAA,pHEMA gels à empreinte moléculaire	Maléate de timolol	5ml de 0.5mg/ml solution du timolol pour jusqu' à 56 heures	<i>In vitro</i> : Concentration de timolol en solution (0.9% de NaCl , tampon de phosphate et solution lacrymale artificielle )mesuré par UV pendant 48 heures	<i>In vitro</i> : L'incorporation de plus grandes quantités de MMA a augmenté la capacité de chargement des gels. Influence significative pH sur la libération de la solution ph sur le chargement des gels en fonction du degré de gonflement de l'hydrogel	Alvarez 2002
DMA, MMA gels à empreinte moléculaire et les modèles des lentilles de	Maléate de timolol	<i>In vitro</i> : 10ml de 2 à 64 µmol des solutions pour 03 jours  <i>In vivo</i> : 10 ml de 1 µmol/l de timolol,	<i>In vitro</i> : Concentration du timolol dans 10 ml 0.9% du NaCl déterminé par UV pendant une semaine	<i>In vitro</i> : Empreinte de manière significative améliore la capacité des hydrogels à charger le timolol .Une concentration de 80µmol/l d EGDMA était nécessaire pour le processus d'impression à être réussie. Il prolonge la	Hiratani 2002  Hiratani2005

<p><b>contact avec diverses concentrations du réticulant EGDMA</b></p>		<p>Solution pour trois jours</p>	<p><i>In vivo</i> : Concentration du timolol en film lacrymal de lapins males nippon albinos déterminé à l'aide de HPLC pendant plus de 180 minutes</p>	<p>libération du timolol en solution observé pour plus de 24 heures</p> <p><i>In vivo</i> : Les concentrations des larmes de timolol augmentent rapidement avant de connaître une diminution exponentielle. Le timolol était encore détecté dans le film lacrymal dans 180 minutes avec une impression de lentilles de contact deux fois plus longue que observé avec une lentille non imprimée et trois fois plus longue que observé avec une goutte d'eau.</p>	
<p><b>Revêtement en vitamine E Lentilles de narafilcon A</b></p>	<p>Maléate de timolol</p>	<p><i>In vitro</i> : 3.5 ml de solution à 1.5mg/ml jusqu'à l'équilibre (sept jours pour les lentilles de contrôle, 21 jours pour les lentilles vitamine E) <i>In vivo</i> : 3.5 ml de solution à 8 mg/ml jusqu'à l'équilibre (sept jours pour les lentilles de contrôle, 21 jours pour les lentilles vitamine E)</p>	<p><i>In vitro</i> : La concentration du timolol en solution est déterminée par UV</p> <p><i>In vivo</i> : PIO chez les chiens glaucomateux traités par les collyres pendant quatre jours, remplacement quotidien de lentilles commerciales non modifiées imbibées de médicament ou le revêtement continu de vitamine E par la lentille de contact</p>	<p><i>In vitro</i> : Incorporation de la vitamine E a augmenté le délai pour 80 % de la libération de timolol chargé de quatre jusqu'à 84 heures</p> <p><i>In vivo</i> : Plus de quatre jours de traitement, des diminutions significatives de PIO observées chez des chiens portant des lentilles à base de vitamine E chargées en continu, les lentilles remplacées quotidiennement et celles traitées avec des gouttes oculaires tous les jours, sur une moyenne non statistiquement significative elle diminue sur quatre jours quand porter des lentilles commerciales chargées en continu</p>	<p><b>Peng 2012</b></p>
<p><b>Revêtement en vitamine E Lentille lotrafilcon</b></p>	<p>Maléate de timolol</p>	<p>Solutions à 2.67mg/ml ou 8mg/ml pendant sept jours</p>	<p><i>In vivo</i> : PIO chez les chiens glaucomateux traités par lentille de contact remplacée quotidiennement chargée de drogue ou par les gouttes</p>	<p><i>In vivo</i> : Effet de diminution de PIO par les lentilles de contact modifiées et non modifiées de vitamine E avec faible ou haut chargement de timolol est statistiquement similaire au traitement quotidien avec des gouttes oculaires de</p>	<p><b>Peng 2012</b></p>

			oculaires de timolol	timolol .	
<b>Lentilles de Saufon commerciales non modifiés</b>	<b>Agonistes muscariniques</b> Pilocarpine	Trois jours après l'autoclavage de 25 ml de solution d'hydrochlorure de pilocarpine à 10mg/ml	<b>In vivo :</b> PIO chez les patients atteints de la fermeture de l'angle aiguë sur deux heures	<b>In vivo :</b> Traitement de 25 cas de fermeture de l'angle aiguë par des lentilles de contact trempées de médicament considérées comme efficaces et intensives, des concentrations élevées de pilocarpine à 40mg/ml lors de la thérapie oculaire pour réduire PIO	<b>Hilman 1974</b>

DMA: N,N-diéthylacrylamide; EGDMA: diméthacrylate d'éthylène glycol, HPLC: chromatographie liquide à haute performance, PIO: Pression intraoculaire, MAA: acide méthacrylique, PBS: solution tampon salin de phosphate, pHEMA: poly-2-hydroxyéthyl méthacrylate, PLGA: poly- (DL-acide lactique acide co-glycolique), UV: ultraviolet.

## **Résumé :**

Les lentilles de contact pour l'administration de médicaments ophtalmiques sont devenues très populaires, en raison de leurs avantages uniques comme le port prolongé et une biodisponibilité de plus de 50 %. Pour obtenir une administration contrôlée et durable de médicaments à partir de lentilles de contact, les chercheurs travaillent sur différents systèmes comme les nanoparticules polymères, la microémulsion, la micelle, les liposomes, l'utilisation de la vitamine E, etc. De nombreux scientifiques travaillent sur différents domaines des lentilles de contact thérapeutiques pour traiter les maladies oculaires en mettant en œuvre des techniques telles que la méthode de trempage, l'impression moléculaire, le piégeage des nanoparticules colloïdales chargées de médicaments, les plaques/films de médicaments, les systèmes polymères de ligands ioniques, la technologie des fluides supercritiques, etc. Bien que l'administration soutenue de médicaments ait été obtenue en utilisant des lentilles de contact, les propriétés critiques telles que la teneur en eau, la résistance à la traction (propriétés mécaniques), la perméabilité aux ions, la transparence et la perméabilité à l'oxygène ont été altérées, ce qui limite la commercialisation des lentilles de contact thérapeutiques. Il reste également à résoudre des questions telles que la stabilité du médicament pendant la transformation/fabrication (test d'intégrité du médicament), la cinétique de libération d'ordre zéro (empêcher la libération par éclatement), la libération du médicament pendant l'étape d'extraction des monomères après la fabrication (pour éliminer les monomères n'ayant pas réagi), l'adhérence aux protéines, la libération du médicament pendant le stockage dans la solution d'emballage, l'étude de la durée de conservation, l'analyse coûts-avantages, etc. Cette étude fournit un avis d'expert sur l'utilisation des lentilles de contact comme mode d'administration des médicaments ophtalmiques.

**Mots clés:** Lentilles de contact, Médicaments ophtalmiques, maladies oculaires, mode d'administration.

## **Abstract:**

Contact lenses for ophthalmic drug delivery have become very popular, due to their unique advantages like extended wear and more than 50% bioavailability. To achieve controlled and sustained drug delivery from contact lenses, researchers are working on various systems like polymeric nanoparticles, microemulsion, micelle, liposomes, use of vitamin E, etc. Numerous scientists are working on different areas of therapeutic contact lenses to treat ocular diseases by implementing techniques like soaking method, molecular imprinting, entrapment of drugladen colloidal nanoparticles, drug plate/film, ion ligand polymeric systems, supercritical fluid technology, etc. Though sustained drug delivery was achieved using contact lens, the critical properties such as water content, tensile strength (mechanical properties), ion permeability, transparency and oxygen permeability were altered, which limit the commercialization of therapeutic contact lenses. Also issues like drug stability during processing/fabrication (drug integrity test), zero order release kinetics (prevent burst release), drug release during monomer extraction step after fabrication (to remove un-reacted monomers), protein adherence, drug release during storage in packaging solution, shelf life study, cost-benefit analysis, etc. are still to be addressed. This review provides an expert opinion on the use of contact lenses as a mode of administration of ophthalmic drugs.

**Key words:** Contact lenses, ophthalmic drug, ocular diseases, mode of administration.

## ملخص :

أصبحت العدسات اللاصقة لاستخدام أدوية العيون شائعة جدًا، نظرًا لمزاياها الفريدة مثل وضعها لفترات طويلة والتوافر البيولوجي لأكثر من 50%. لتحقيق توصيل الأدوية الخاضع للرقابة وطويل الأمد من العدسات اللاصقة ، يعمل الباحثون على أنظمة مختلفة مثل الجسيمات النانوية للبوليمر ، والمستحلب الدقيق ، والمزيج ، والجسيمات الشحمية ، واستخدام فيتامين (هـ) ، إلخ. يعمل العديد من العلماء في مجالات مختلفة من العدسات اللاصقة العلاجية لعلاج أمراض العيون من خلال تنفيذ تقنيات مثل طريقة الغمس والطباعة الجزيئية وحبس الجسيمات النانوية الغروية المحملة بالأدوية وألواح / أفلام الأدوية ، أنظمة البوليمر من الروابط الأيونية ، تكنولوجيا السوائل فوق الحرجة ، إلخ. على الرغم من تحقيق توصيل الدواء المستمر باستخدام العدسات اللاصقة ، إلا أن الخصائص الحرجة مثل محتوى الماء ، وقوة الشد (الخصائص الميكانيكية) ، ونفاذية الأيونات ، والشفافية ، وكمية الماء و النفاذية للأكسجين ، مما حد من تسويق العدسات اللاصقة العلاجية. وهناك أيضًا مشاكل يجب حلها مثل استقرار الدواء أثناء المعالجة / التصنيع (اختبار سلامة الدواء)، حركية التحرير بدون ترتيب (منع تحرير الاندفاع)، تحرير الدواء أثناء مرحلة استخراج المونومرات بعد التصنيع (إزالة المونومرات غير المتفاعلة) ، والالتصاق بالبروتينات ، وتحرير الدواء أثناء التخزين في محلول التعبئة ، ودراسة العمر الافتراضي ، تحليل التكلفة والعائد ، إلخ. تقدم هذه الدراسة رأي الخبراء حول استخدام العدسات اللاصقة كطريقة لإدخال عقاقير العيون.

**الكلمات المفتاحية:** العدسات اللاصقة ، أدوية العيون ، أمراض العيون ، طريقة الإدخال.

**MEBARKI ZINEB**  
[zizimaro1495@gmail.com](mailto:zizimaro1495@gmail.com)

**MOHAMMED KERIATI AMIRA**  
[soudjoud764@gmail.com](mailto:soudjoud764@gmail.com)

**TAOUNZA AKILA**  
[taounzaakila@gmail.com](mailto:taounzaakila@gmail.com)