

Evaluation de la concentration en firocoxib dans l'humeur aqueuse et des effets oculaires dans un modèle d'uvéite antérieure chez le chien

G Payen¹ , C Pépin-Richard² , B Lecuelle³, Y Bonnaire⁴ ,
L Desquilbet⁵, S Chahory¹ .

¹Unité de Recherche en Ophtalmologie Vétérinaire, ³CRBM, ⁵Unité d'épidémiologie, Université Paris-Est,, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Maisons-Alfort, France

² Merial, Villeurbanne, France

⁴Laboratoire des Courses Hippiques, Verrieres le Buisson, France

Introduction



- Uvéite antérieure : inflammation du segment antérieur de l'œil
 - Affection oculaire importante chez l'homme et dans de nombreuses espèces animales (CN, CT, CV)
 - Impact important sur la vision par perte de transparence des milieux oculaires
 - Risque perte du globe oculaire en cas de complications

Introduction

- Segment antérieur protégé par une barrière hémato-aqueuse (BHA)
- Uvéite antérieure : rupture de la BHA => cellules inflammatoires dans l'humeur aqueuse

攢 Aspect trouble de l'HA => effet Tyndall

攢 Fibrine dans l'HA

攢 Myosis



Introduction

- Uvéite antérieure :
 - Rôle majeur des prostaglandines (PGE₂) dans l'augmentation de la perméabilité de la vascularisation de l'uvée antérieure
 - activité de la Cyclooxygenase (COX), enzyme identifiée dans les structures vasculaires de l'oeil

Introduction

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) très intéressants dans le traitement des uvéites antérieures
 - inhibent l'activité de la COX => \searrow production de PGs
 - diminuent les signes d'uvéite antérieure
- Une étude a montré l'intérêt des AINS sur la réduction de l'inflammation et de la production des PGE 2 : tepaxolin, meloxicam, carprofen

(Gilmour MA et al. AJVR 2009, 70: 902-907)

Introduction

- Firocoxib (Prévicox[®], laboratoire Merial): AINS anti COX-2 sélectif
 - Très bonne tolérance digestive, pas d'effets indésirables hématologiques ni biochimiques
- Intérêts thérapeutiques du Firocoxib:
 - Ostéoarthrite du chien : diminution de la douleur et de la boiterie
 - Effet analgésique : chez des chiennes opérées d'ovariohystérectomie, effet sup. au Butorphanol

Objectifs

- Etude prospective chez des beagles sains:
 - I. Evaluer la concentration en firocoxib dans l'humeur aqueuse suite à l'administration orale avant et après une paracentèse de la chambre antérieure
 - II. Evaluer les effets du firocoxib sur les signes d'uvéite induite par la paracentèse

Etude approuvée par le ComEth ANSES, ENVA, UPEC

Animaux, matériel et méthode

- *Animaux:*
 - 12 chiennes Beagle femelles adultes
 - Examen oculaire complet
- 2 groupes:
 - Traités : Firocoxib 5 mg/kg, par voie orale (n=6)
 - Contrôles : aucun traitement (n=6)
 - Paracentèse de la chambre antérieure
 - Examen en biomicroscopie par deux examinateurs expérimentés , en aveugle

Animaux, matériel et méthode

- Administration orale de firocoxib 2 heures avant la paracentèse pour le groupe traité
- Sous anesthésie générale (Isoflurane) :
 - Paracentèse de la chambre antérieure (P₁, T₀+2h) sur les deux yeux :
 - Aiguille 27-gauge : insérée au limbe à travers la cornée
 - Aspiration lente de 0.4 mL d'HA
 - Prise de sang
 - Maintien de l'anesthésie
 - 1h plus tard : Paracentèse (P₂, T₀+3h)



Animaux, matériel et méthode

- Evaluation de l'effet Tyndall comme marqueur de la rupture de la BHA
 - Biomicroscopie
 - Gradation (Echelle of Kimura *et al*):
 - 0: aucun
 - 1+: à peine détectable
 - 2+: modéré (iris et cristallin bien visibles)
 - 3+: important (iris et cristallin flous)
 - 4+: très important avec présence de fibrine
 - Examens: T₀+2h (P₁), T₀+3h (P₂), T₀+24h



Animaux, matériel et méthode

- Dosage du firocoxib dans l'humeur aqueuse et le sang
 - réalisée par le Laboratoire des Courses Hippiques (Verrieres le Buisson, France)
 - Analyse par Chromatographie Liquide Haute Performance et spectrophotométrie de masse

Analyse statistique

- Ratio médian de la concentration du firocoxib : HA / sérum à P₁ chez les chiennes traitées
- Médiane de la différence des ratios entre les deux paracentèses
- Test de Wilcoxon : Médiane des scores cliniques entre chiennes traitées et chiennes non traitées 1h et 2h après P₁

Résultats: pénétration oculaire du firocoxib

» Firocoxib détecté dans le sérum et l'HA des deux yeux de toutes les chiennes traitées

	P1 (To+2h)		
	Concentration en Firocoxib		HA: Sérum (%)
	Sérum (ng/mL)	HA (ng/mL)	
Médiane	900	250	21.5
Inter Quartile 25	625	200	14.5
Inter Quartile 75	1400	300	31.5

➤ **Ratio HA/sérum élevé**

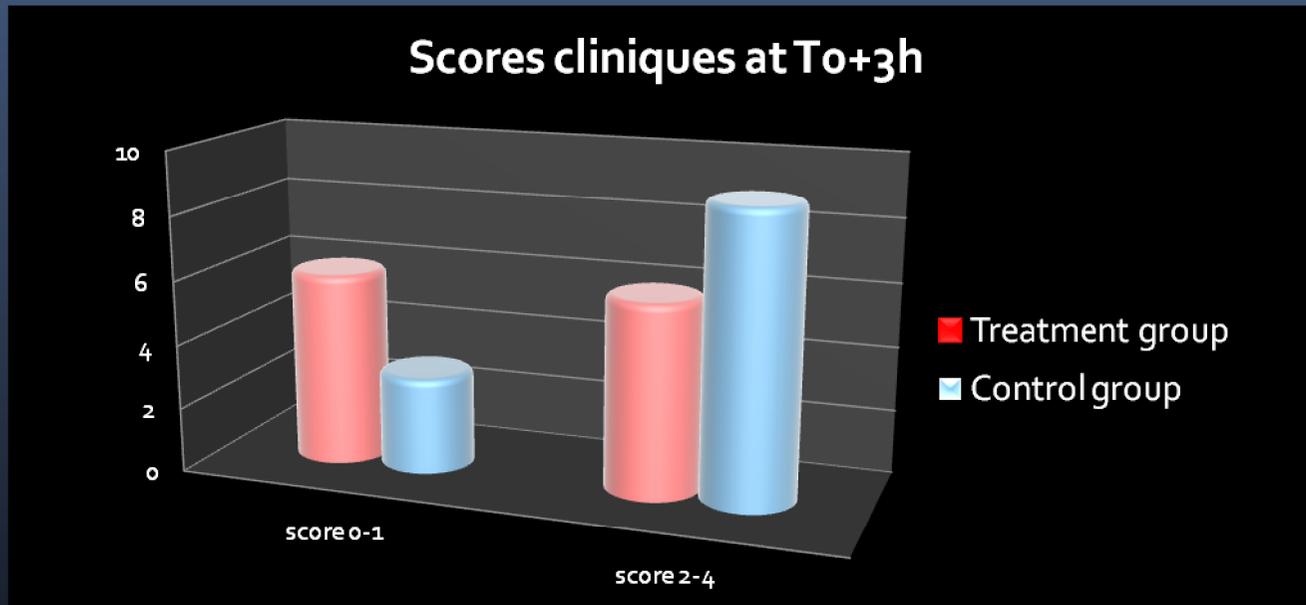
Résultats: pénétration oculaire du firocoxib

	P ₁ (T ₀ +2h)	P ₂ (T ₀ +3h)	Δ (T ₀ +3h) – (T ₀ +2h)
	Concentration de Firocoxib		
	HA (ng/mL)	HA (ng/mL)	HA (ng/mL)
Médiane	250	650	+ 400
Inter Quartile 25	200	600	+ 325
Inter Quartile 75	300	700	+ 400

- La concentration du firocoxib dans l'HA augmente de façon significative après la première paracentèse

Résultats: scores cliniques

- Avant P₁ (T₀+2h): tous les yeux avaient un score clinique de 0
- 1h après P₁ (T₀+3h): 23/24 yeux avaient des signes d'inflammation intra-oculaire (score ≥ 1)



» 1h après P₁, 50% des yeux du groupe traité présentaient aucun ou peu d'effet Tyndall ou contre seulement 25% des yeux du groupe contrôle

» 50% des yeux du groupe contrôle présentaient de la fibrine contre seulement 25% des yeux du groupe traité

Résultats: scores cliniques

- Médiane des scores cliniques
 - 1h après P₁ :
 - Chiennes traitées : 1.5 [1-3]
 - Chiennes contrôles : 3 [1.5-4]
 - 24h après P₁ :
 - Chiennes traitées : 0 [0-1] *
 - Chiennes contrôles : 1 [1-1]

* *significatif avec $p = 0.05$*

Discussion

- Modèle d'uvéite antérieure par paracentèse : décrit dans plusieurs espèces animales, dont le chien
- Ponction d'humeur aqueuse => rupture de la barrière hémato-aqueuse => augmentation de la concentration en protéines dans l'HA et myosis
 - *Tous les yeux ponctionnés ont montré des signes d'inflammation 1h après la ponction*

Discussion

- L'administration orale de firocoxib peut induire une concentration efficace dans l'HA chez des chiens sains (en l'absence de la rupture de la BHA)
 - Nature lipophile et non ionisable du firocoxib peut expliquer la bonne pénétration intra-oculaire de la molécule, même en l'absence de rupture de la BHA
- Une étude récente a montré des résultats similaires chez le cheval (HA / Sérum = 12% *versus* 21.5% dans notre étude)

(Hilton HG et al. J Vet Intern Med 2011, 25: 1127-1133)

Discussion

- La concentration en firocoxib augmente nettement suite à la rupture de la BHA
 - Firocoxib est une molécule qui se lie aux protéines (96%) : lors de rupture de la BHA, elle pénètre avec les protéines plasmatiques dans l'humeur aqueuse

Discussion

- L'analyse des scores cliniques de l'inflammation intra-oculaire après paracentèse seraient en faveur d'un effet positif du firocoxib
 - Nombre d'yeux avec un score clinique faible supérieur chez les chiennes traitées

... Néanmoins, deux limites :

- la petite taille de notre population d'étude
- méthode subjective d'évaluation des signes cliniques

Conclusion

- L'administration orale de firocoxib avant une chirurgie intra-oculaire doit être considérée comme une alternative aux traitements actuels
- Des études complémentaires sont envisagées pour confirmer nos résultats :
 - Élargir notre population d'étude
 - Inclure d'autres méthodes d'évaluation de l'inflammation intra-oculaire : dosage des PGE₂, laser flaremétrie
 - Etude clinique des effets du Firocoxib lors de chirurgie intra-oculaire



Remerciements

- Karine Reynaud (Beagles)
- Laboratoire Merial (expertise et financement)