

MINISTERE D'ETAT

PRINCIPALTE DE MONACO

-----  
Département de l'Intérieur

Monaco, le 26 septembre 1990

-----  
DIRECTION DE L'ACTION  
SANITAIRE ET SOCIALE

PH 88/P66-129-136

REÇU le  
27 SEP. 1990  
Rép:.....

Madame le Directeur,

J'ai l'honneur de vous faire parvenir, par même courrier, trois dossiers de validation émanant des laboratoires Allergan Dulcis, 7 rue de l'Industrie à Monaco, concernant les spécialités ci-après désignées :

- MERALOPS, comprimés
- Collyre vitamine B 12
- Vitamine A, pommade ophtalmique.

Vous en souhaitant bonne réception, je vous prie d'agréer, Madame le Directeur, l'assurance de ma considération distinguée.

Le Directeur de l'Action  
Sanitaire et Sociale

  
Maurice GAZIELLO

Madame le Directeur  
de la pharmacie et du médicament  
Ministère de la Santé, de la Solidarité  
et de la Protection Sociale



Ministère des Affaires Sociales  
et de l'Emploi  
Direction de la Pharmacie et du  
Médicament  
D.E.M  
1, Place de Fontenoy  
75700 PARIS

Nos réf. :  
CJ/MB/L09.1

Monaco, le 11 Septembre 1990

Objet :  
Dossier N° [REDACTED]  
Vitamine A Dulcis

Monsieur Le Ministre,

Conformément à l'avis aux fabricants de spécialités pharmaceutiques  
relatif à l'application de l'article 39 (point 2) de la Directive  
75/319/CEE du 20 Mai 1975, j'ai l'honneur de solliciter de votre haute  
bienveillance la validation de l'Autorisation de Mise sur le Marché  
pour la spécialité :

VITAMINE A DULCIS, 25 000 UI pour 100 g,  
Pommade Opthalmique,  
Visa I (b) - 10 834  
Enregistrement N° [REDACTED]

Lieu de fabrication, contrôle et conditionnement primaire :

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Lieu de conditionnement final :

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

.../...

Lieu de contrôle alternatif :

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Nom et Adresse du titulaire

Laboratoires ALLERGAN DULCIS  
9 Avenue du Prince Héréditaire Albert  
MC 98000 MONACO

Composition

. Concentration de Vitamine A synthétique, forme huileuse.....	25 000 UI
. Graisse de laine.....	[REDACTED]
. Paraffine liquide.....	[REDACTED]
. Vaseline.....q.s.p.	[REDACTED]

Indications

Proposé dans les pertes de substance cornéenne :

- Kératites, suites de kératoplastie, plaies et brûlures de la cornée, ulcères traumatiques, xérosis conjonctival et cornéen.

Situation par rapport à la procédure de validation du dossier pharmaceutique

Cas N° 2  
Tranche N° 9 (ophtalmologie)

Nous vous prions de croire, Monsieur Le Ministre, à l'assurance de notre haute considération.

[REDACTED]

Philippe BOUDAL,  
Pharmacien Responsable.

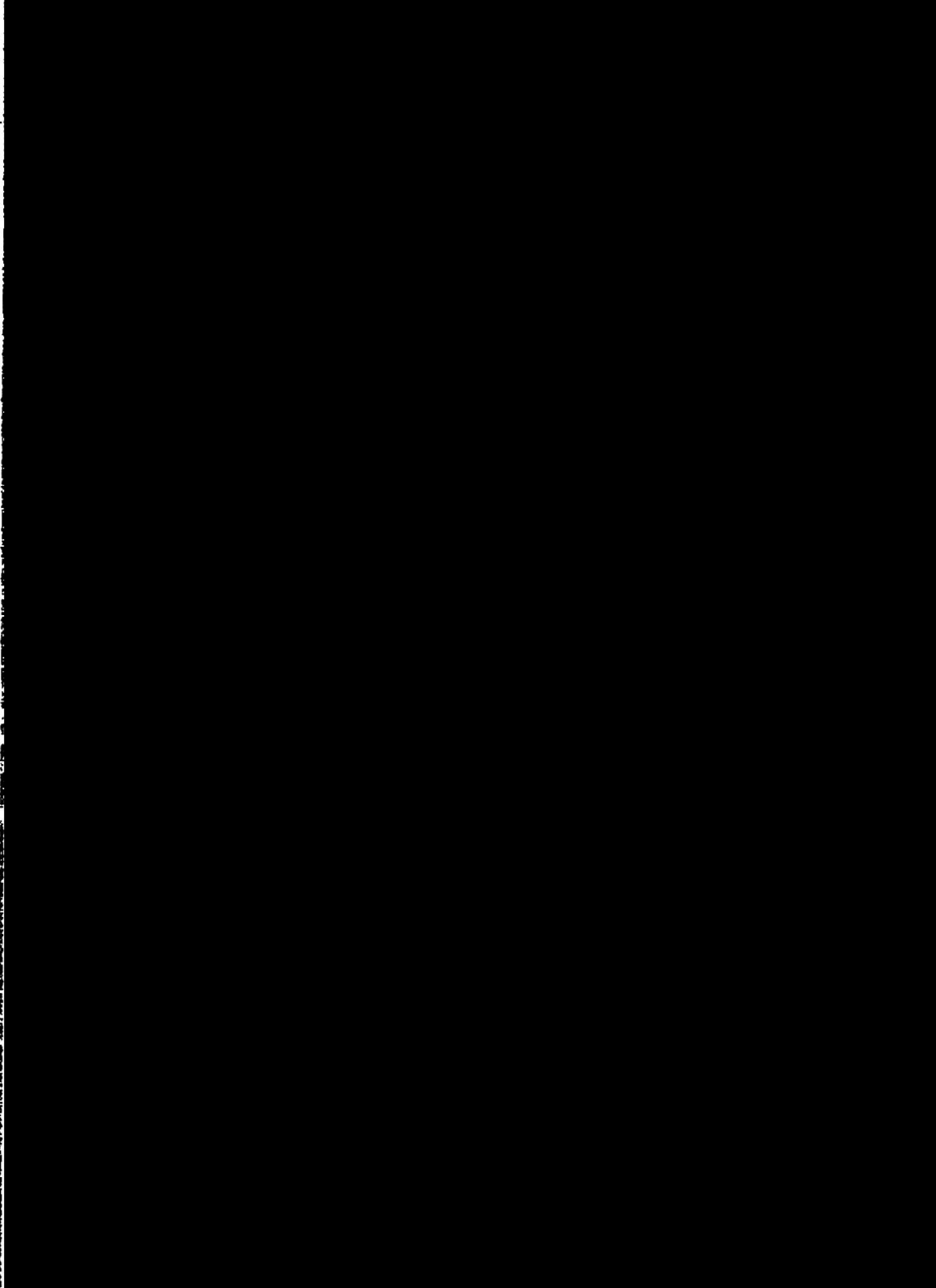
## INTRODUCTION

Le dossier pharmaceutique de la Pommade Ophtalmique Vitamine A a été actualisé en Mars 1988 à l'occasion d'un changement de composition portant sur la quantité d'huile de vaseline.

Nous n'avons pas jugé utile de reproduire ce dossier. Par contre, une demande de complément portant sur la stabilité et la validation du procédé de fabrication nous avait été adressée à cette occasion. Nous avons aujourd'hui le recul nécessaire pour produire ces éléments que nous joignons au dossier de validation.



ENGAGEMENT DU FOURNISSEUR



H.G.

VISA RECTIFICATIF

MINISTÈRE  
DE LA SANTÉ PUBLIQUE  
ET DE  
LA POPULATION.

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE.  
LIBERTÉ - ÉGALITÉ - FRATERNITÉ.

SERVICE CENTRAL DE LA PHARMACIE.  
18, rue de Tilsitt - PARIS (XVI<sup>e</sup>).

3<sup>ème</sup> Bureau

LE MINISTRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE ET DE LA POPULATION,

D : 3.683

Vu le Code de la Pharmacie.  
Le Comité technique des Spécialités entendu,

Décide :

ART. 1<sup>er</sup>. — Le visa prévu à l'article 93 du Code de la Pharmacie est accordé sous le n° **1-(b)-10.634** à la spécialité dénommée : **POMMADE VITAMINE A.**  
exploitée par **Laboratoires des TUBES DULCIS - 6, Avenue St Michel MONTE CARLO**

ART. 2. — Cette spécialité ne pourra être mise en vente que si elle est conforme aux échantillons déposés au Ministère de la Santé publique et de la Population sous la forme

**Pommade**

répondant à la composition :

Vitamine A.....	25.000 U.I. pour 100 gr.
Lanoline .....	
Huile de Paraffine.....	
Vaseline Codex .....	

pour 100 grammes.

ART. 3. — Le Chef du Service central de la Pharmacie est chargé de notifier cette décision aux intéressés.

Fait à Paris, le

**8 MAR 1957**

Pour le Ministre de la Santé publique et de la Population  
et par délégation,



-----  
DIRECTION DE LA PHARMACIE  
ET DU MEDICAMENT  
-----

PARIS, le 7 NOV 1988  
1, Place Fontenoy - 75700 PARIS  
Tél : 40.56.60.00

-----  
Sous-Direction des Affaires  
Scientifiques et Techniques  
-----

D.E.M.

-----  
Monsieur le pharmacien responsable  
des laboratoires DULCIS  
B.P. 709

MC 98.014 MONACO CEDEX  
-----

Réf. à rappeler : [REDACTED]

G.T.Ph. 46  
FC/FG/CP

LE MINISTRE DE LA SOLIDARITE, DE LA SANTE  
ET DE LA PROTECTION SOCIALE

VU le livre V du code de la santé publique, notamment l'article L. 601  
VU l'avis de la commission prévu à l'article R. 5140 du code de la santé  
publique,

DECIDE :

ARTICLE 1.- Le visa octroyé le 8 Mars 1954 sous le n° 1(b)-10.834

à la spécialité : POMMADE VITAMINE A

des laboratoires DULCIS

(visa enregistré le 16 Septembre 1970 sous le n° [REDACTED])

est modifié comme suit :

ABROGER :

Dans l'ARTICLE 1er : la dénomination de la spécialité

ARTICLE 2 : la composition

.../...

REPLACER PAR :

Dans l'ARTICLE 1er : Dénomination :

- VITAMINE A DULCIS 25.000 U.I. POUR 100 g, pommade ophtalmique

ARTICLE 2 : Composition :

concentrat de vitamine A synthétique, forme huileuse.....	25.000 U.I.
graisse de laine.....	
paraffine liquide.....	
vaseline.....q.s.p.....	

ARTICLE 2. Le Directeur de la Pharmacie et du Médicament est chargé de notifier la présente décision à l'intéressé.

FAIT A PARIS, le 7 NOV. 1988

POUR LE MINISTRE DE LA SOLIDARITE, DE LA SANTE  
ET DE LA PROTECTION SOCIALE

Pour le Ministre et par  
délégation ET PAR DELEGATION  
Le Chef de Service,

Pour Ampliation  
Le Chef de la Division de  
l'Enregistrement des  
Médicaments,

P. PAOLANTONI

J.-L. KEENE



-----  
DIRECTION DE LA PHARMACIE  
ET DU MEDICAMENT  
-----

-----  
PARIS, le 19 NOV. 1980 19  
1, Place Fontenoy - 75007 PARIS  
Tél. : 367.55.44

Madame, Monsieur le Pharmacien Responsable  
des Laboratoires DULCIS  
Rue de l'Industrie  
MC MONACO  
BP 331 MONACO CONDAMINE

Madame, Monsieur,

La monographie de votre spécialité :

POMMADE VITAMINE A

a fait l'objet d'une étude approfondie par la Commission de Contrôle des Dictionnaires de Spécialités Pharmaceutiques, en application du décret du 24 août 1976.

A l'issue du travail commun entre les experts de la Commission et les spécialistes au sein de votre Etablissement Pharmaceutique, un texte a été rédigé, que vous avez approuvé par lettre adressée le 29 Septembre 1980 au Président de la Commission. La copie de ce texte est jointe à la présente lettre.

Je donne mon accord à cette rédaction, qui sera désormais la seule à pouvoir paraître dans les prochaines éditions du dictionnaire VIDAL, et des recueils de même nature. Cet accord, bien entendu, est donné dans l'état actuel des connaissances.

Je vous engage à rendre l'information que porte la Fiche Signalétique remise par le visiteur médical, conforme au présent texte dès sa prochaine édition.

Je me félicite du résultat de cet effort commun, qui a permis de contribuer à l'amélioration de l'information médicale et pharmaceutique.

Veillez agréer, Madame, Monsieur, l'assurance de ma considération distinguée.

Pour le Ministre et par délégation

Jacques CORDONNIER

Pommade VITAMINE A

1) Dénomination spéciale

VITAMINE A

2) Forme pharmaceutique

Pommade.

3) Présentation

Tube de 10 g.

Composition centésimale

Vitamine A

25.000 U.I.

Lanoline

Vaseline q.s.p.

Concentration en principe actif par conditionnement

Tube de 10 g contenant 2.500 U.I. de Vitamine A.

5) Propriétés

En ophtalmologie, vitaminothérapie - cicatrisant.

6) Indications

Proposé dans les pertes de substance cornéenne :

- kératites, suites de kératoplastie, plaies et brûlures de la cornée  
ulcères traumatiques, xérosis conjonctival et cornéen.

11) Mode d'emploi et posologie

Deux ou trois applications par jour.

15) Visa n° 1 (b) - 10.834 du 8 Mars 1954.

Enregistrement de la demande d'autorisation de mise sur le marché n° [redacted] du  
16 Septembre 1970.

Année de première commercialisation : 1939.

16) Prix de vente au public : 4.25 F

Remboursé Sécurité Sociale.

17) Laboratoires DULCIS

Rue du Stade MC MONACO

Tél : (93) 50.55.90

Pharmacien responsable : Monsieur BLANCHET Christian

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

A. DENOMINATION

Vitamine A Dulcis 25 000 UI pour 100 g

B. FORME PHARMACEUTIQUE

Pommade Ophtalmique

C. COMPOSITION

- . Concentration de Vitamine A,  
forme huileuse.....
- . Graisse de laine.....
- . Paraffine liquide.....
- . Vaseline.....q.s.p

25 000 UI



D. DEMANDEUR DE L'AMM

Laboratoires ALLERGAN DULCIS  
9, Avenue Prince Héréditaire Albert  
MC 98000 MONACO

E. NATURE DU RECIPIENT

Tube en aluminium souple de 10 g

F. CONDITIONS DE DELIVRANCE

Sans ordonnance

G. STABILITE

Trois ans

H. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Néant

I. INCOMPATIBILITES MAJEURES CHIMIQUES ET PHYSIQUES

Néant

J. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

En ophtalmologie : vitaminothérapie, cicatrisant

K. INDICATIONS

Proposé dans les pertes de substance cornéenne :

- kératites, suites de kératoplastie, plaies et brûlures de la cornée, ulcères traumatiques, xérosis conjonctival et cornéen.

L. EFFETS INDESIRABLES

Néant

M. MISES EN GARDE

Néant

N. CONTRE INDICATIONS

Néant

O. PRECAUTIONS D'EMPLOI

Néant

P. EFFETS SUR LA CAPACITE DE CONDUIRE DES VEHICULES OU D'UTILISER DES MACHINES

La vision peut être brouillée quelques secondes à la suite de l'application de la pommade

Q. INTERACTIONS

Néant



R. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Deux ou trois applications par jour dans le cul de sac conjonctival

S. SURDOSAGE

Néant

T. DATE

Mai 1990

VITAMINE A DULCIS 25 000 UI pour 100 g

Pommade Ophtalmique

FORMULE

. Concentration de vitamine A synthétique, forme huileuse.....	25 000 UI
. Excipient.....q.s.p.	100 g

PRESENTATION

Tube de 10 g

PROPRIETES

Cicatrisant - Nourrit et protège la surface de la cornée et de la conjonctive.

INDICATIONS

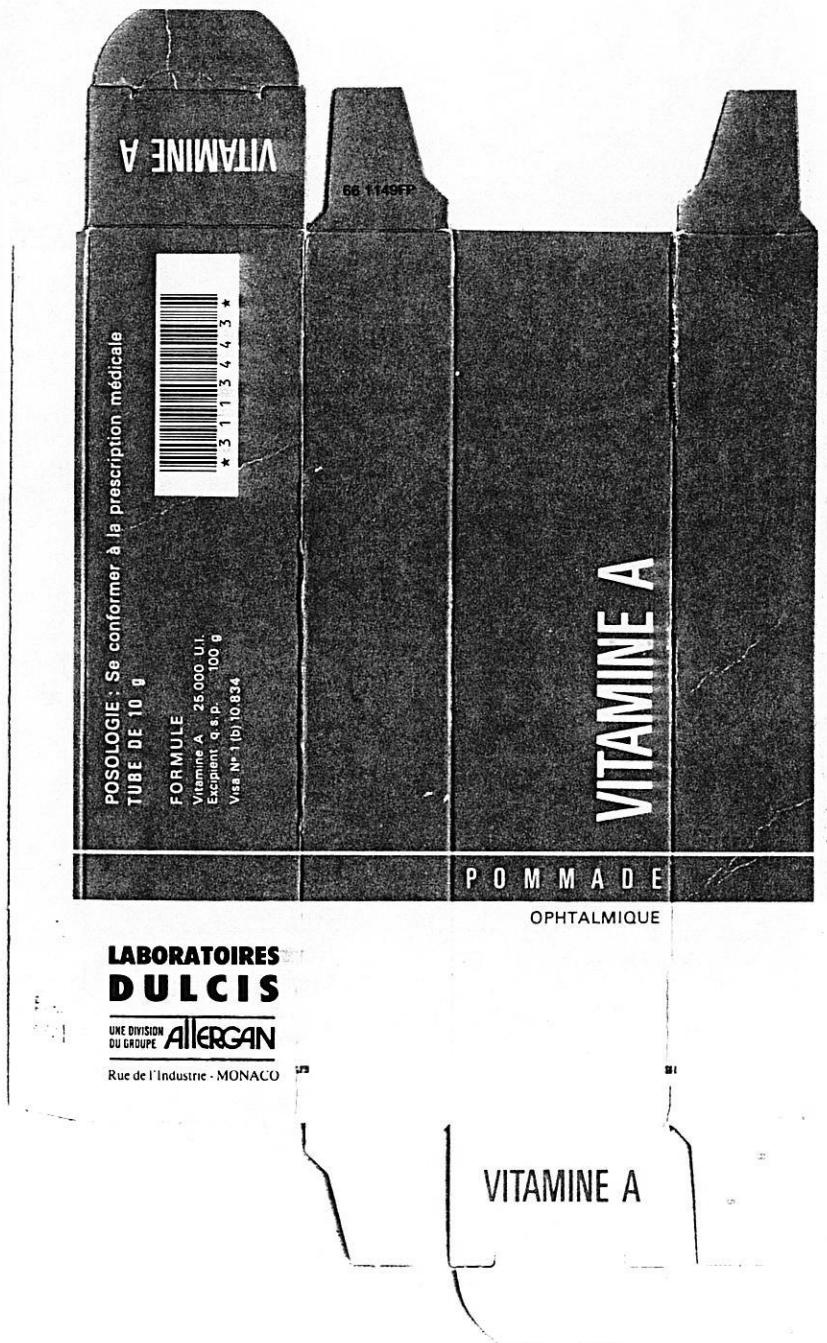
Plaies et brûlures de la cornée - sécheresse oculaire.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE

Deux ou trois applications par jour.

Visa 1 b 10834

Laboratoires ALLERGAN DULCIS  
9, Avenue du Prince Héritaire Albert  
98000 MONACO



VITAMINE A

66 1149FP

POSOLOGIE: Se conformer à la prescription médicale

TUBE DE 10 g

FORMULE

Vitamine A 25.000 U.I.  
Excipient q. s. p. 100 g  
Visa N° 1 (b) 10.834



VITAMINE A

POMMADE  
OPHTALMIQUE

LABORATOIRES  
DULCIS

UNE DIVISION  
DU GROUPE **Allergan**

Rue de l'Industrie - MONACO

VITAMINE A

Dossier N° [REDACTED]

POMMADE VITAMINE A DULCIS

DOCUMENT DE SYNTHESE

Mai 1990

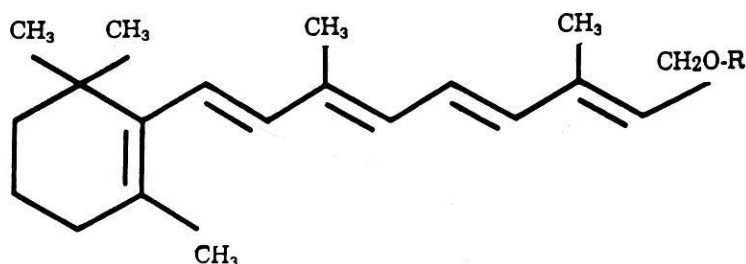
- Ventes de Vitamine A DULCIS,  
25 000 UI pour 100 g en 1989..... ■ ■ Unités
- Date de mise sur le marché..... 1939
- Aucun effet indésirable concernant ce produit n'a été  
notifié.

SOMMAIRE

- A. INTRODUCTION
- B. VITAMINE A : GENERALITES
- C. DOSSIER PHARMACEUTIQUE
- D. DONNEES TOXICOLOGIQUES SUR LA VITAMINE A
- E. PHARMACOCINETIQUE ET METABOLISME OCULAIRE
- F. ACTIVITES PHARMACOLOGIQUES
- G. ETUDES CLINIQUES SUR LA VITAMINE A (Bibliographie)
  - I. **Traitement local par la Vitamine A des  
kératoconjunctivites du limbe supérieur**
  - II. **Traitement des conjunctivites papillaires géantes**
- H. CONCLUSION
- I. BIBLIOGRAPHIE

A. INTRODUCTION

La Vitamine A ou rétinol est un alcool à longue chaîne que l'on trouve essentiellement dans la nature sous forme d'esters d'acides gras.



R = H rétinol "alcool"  
R = CO-CH<sub>3</sub> rétinol acétate  
R = CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>-CH<sub>3</sub> rétinol palmitate

Sous le terme de Vitamine A, la bibliographie fait état de très nombreuses études qui ne relèvent pas toujours de l'activité du rétinol ou de ses esters mais de l'acide rétinoïque, forme acide de la Vitamine A.

Le présent rapport s'intéresse uniquement aux activités du rétinol (ou de ses esters), principe actif de la pommade Vitamine A DULCIS proposée dans les pertes de substance cornéenne : kératites, suite de kératoplasties, plaies et brûlures de la cornée, ulcères traumatiques, xérosis conjonctival et cornéen.

## B. VITAMINE A : GENERALITES

Les besoins quotidiens chez l'homme sont de l'ordre de 4 000 à 5 000 UI de Vitamine A (1 - 2).

Cet apport vitaminique chez les mammifères est assuré par les produits d'origine animale sous forme de rétinol mais aussi par les végétaux sous la forme de provitamine A ou caroténoïdes ( $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\delta$  caroténoïdes).

La Vitamine A est stockée sous forme d'ester dans le foie au niveau des cellules de Kupffer qui contiennent 90 % des réserves de l'organisme. De là, le rétinol libéré par hydrolyse est distribué dans le courant sanguin où l'on trouve une concentration relativement constante de Vitamine A active.

Le transport dans le sang est assuré par une protéine spécifique, la rétinol-binding-protéine, (RBP) d'origine hépatique. En dehors du foie, la teneur en Vitamine A des autres organes est infime.

Des études effectuées avec une Vitamine A marquée ont montré qu'elle venait se concentrer essentiellement dans la peau, surtout au niveau des glandes sébacées, dans la rétine et dans l'épiderme.

La carence en Vitamine A affecte les structures épithéliales de plusieurs organes, particulièrement de l'oeil mais aussi des voies respiratoires et digestives ainsi que le revêtement cutané.

Les atteintes oculaires se traduisent de façon précoce par une baisse de la sensibilité de la rétine à la lumière (héméralopie).

Dans le cas de déficit prolongé, il y a atteinte des épithéliums de la cornée et de la conjonctive (xérophtalmie) dont les manifestations générales sont :

- atrophie des cellules épithéliales avec prolifération des cellules basales et évolution vers la kératinisation ;
- diminution et suppression des cellules à mucus de la conjonctive.

Ces manifestations pathologiques sont également communes à de nombreuses affections de la surface oculaire telles que la kératoconjunctivite sèche, la kératoconjunctivite limbique supérieure...

Différentes études issues de la littérature confirment l'intérêt du traitement par la Vitamine A dans ce type d'affections ainsi que dans les processus de cicatrisation après traumatisme de l'épithélium cornéen.



C. DOSSIER PHARMACEUTIQUE

**Introduction**

Le dossier pharmaceutique de la pommade ophtalmologique à la Vitamine A a été actualisé en Mars 1988. A cette occasion, le Ministère nous a demandé de compléter notre dossier en ce qui concerne la stabilité et la validation du procédé de fabrication. Ces éléments sont fournis dans le dossier pharmaceutique.

**Résumé du dossier**

a. Description de la composition qualitative et quantitative de la spécialité pharmaceutique

1. Formule unitaire et centésimale


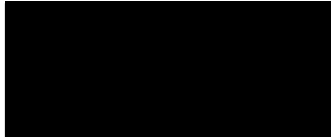
	Unitaire	Centésimale
<u>Principe actif</u>		
. Vitamine A (acétate)	2 500 U/I	25 000 U/I
<u>Excipients</u>		
. Graisse de laine (lanoline)		
. Huile de vaseline		
. Vaseline	q.s.p	

2. Conditionnement

La pommade Vitamine A est conditionnée en tube aluminium souple vernissé comportant une canule, un joint d'étanchéité et un bouchon en polyéthylène, à raison de 10 g de pommade par tube.

b. Description du mode de fabrication

1. Formule de fabrication

Taille du lot :   
Vitamine A  
Lanoline  
Huile de vaseline  
Vaseline q.s. 

2. Procédé de fabrication

Voir schéma de fabrication (page suivante)

3. Validation du procédé de remplissage



VITAMINE A pomade

SCHEMA DE FABRICATION



c. Controle des matières premières

. Vitamine A (forme huileuse)

Elle est contrôlée selon [REDACTED]

[REDACTED] :

. Graisse de laine

[REDACTED]

. Huile de vaseline

[REDACTED]

. Vaseline

[REDACTED]

d. Controle du produit fini

. Caractères généraux

[REDACTED]

. Identification et dosage du principe actif

[REDACTED]

. Stérilité

[REDACTED]

e. Stabilité

[REDACTED]

D. DONNEES TOXICOLOGIQUES SUR LA VITAMINE A

**Tolérance locale de la pommade Vitamine A DULCIS (Etude originale)**

Les effets oculaires de la Vitamine A Pommade (DULCIS) ont été évalués ainsi que ceux de deux autres spécialités à base de Vitamine A. ]

Concernant le traitement par la vitamine A DULCIS, 3 lapins Néo-Zélandais ont reçu dans l'oeil droit 12 applications journalières durant 3 jours consécutifs. L'oeil gauche non traité servait de témoin.

- . Après chaque instillation, un examen macroscopique était pratiqué et la sévérité d'une éventuelle hyperémie appréciée (stade 0 à +3) ;
- . Avant le début de l'étude et en fin d'expérimentation, un examen en lampe à fente était réalisé ainsi qu'un test à la fluorescéine et au rose bengale.

Aucune réaction d'inconfort au moment des instillations (108 au total) n'a été rapportée. Seul, un des 3 lapins traités a présenté une légère hyperémie à la suite d'une instillation. Aucune autre réaction n'a été observée au cours du traitement.

L'observation en lampe à fente a décelé en fin d'étude une blessure cornéenne (type égratignure) associée à une légère coloration fluorescéine positive. En raison de sa morphologie et de l'absence d'autres réactions oculaires, celle-ci n'est pas attribuée au traitement.

Il apparaît donc que, dans les conditions expérimentales étudiées, la Vitamine A pommade n'a pas entraîné d'inconfort à l'application ni d'irritation conjonctivale ainsi que d'effet toxique ou cytotoxique sur la cornée des lapins traités. Elle est dans l'ensemble très bien tolérée.

## E. PHARMACOCINETIQUE ET METABOLISME OCULAIRE

### **I. Pharmacocinétique oculaire**

Une méthode de perfusion in vitro de cornée de lapin a permis d'étudier la perméabilité et l'absorption du rétinol par la cornée (3). La mesure de l'absorption cornéenne du rétinol est une étude importante car l'intérêt de cette thérapeutique dans les affections de la cornée tient au fait de l'absorption du rétinol par les cellules cornéennes plutôt qu'au passage du rétinol à travers la cornée vers la chambre antérieure. Le rétinol pénètre dans la cornée avec un coefficient de perméabilité identique à ceux d'autres substances telles que le chlorhydrate de pilocarpine, le maléate de timolol, la dexaméthasone ( $0,61 \times 10^{-5}$  cm/s). L'abrasion de l'épithélium cornéen ne modifie pas de façon significative la vitesse de pénétration. Le rétinol s'accumule dans la cornée et son absorption est diminuée de moitié en l'absence d'épithélium. Ceci montre la grande affinité des cellules épithéliales qui ne constituent pourtant que 10 % de l'épaisseur cornéenne.

RASK et coll. (4) ont montré que les cellules épithéliales sont capables d'accumuler la Vitamine A. En temps normal, le rétinol est lié à une protéine spécifique : Retinol Binding Protein - (RBP) qui est elle-même liée à des récepteurs situés sur les membranes des cellules. Cette liaison rétinol-RBP est équimolaire. La libération du rétinol aux cellules se fait de façon contrôlée.

Lors de l'administration topique de rétinol, le rétinol libre est rapidement absorbé par les cellules, sans régulation.

Les récepteurs spécifiques du rétinol (RBP) sont essentiellement présents dans le cytosol de l'épithélium cornéen mais on peut aussi les observer dans le stroma et l'endothélium. Cet auteur a montré que ces récepteurs pouvaient jouer un rôle important de médiateur des effets de la Vitamine A dans la cornée.

TANAKA (6) a étudié la localisation du rétinol marqué par autoradiographie chez le lapin. Dans des conditions normales le  $^3\text{H}$ -rétinol est localisé dans le cytoplasme de l'épithélium et de l'endothélium cornéens. Après avoir expérimentalement lésé la cornée, on retrouve la radioactivité ( $^3\text{H}$ -rétinol) dans le cytoplasme des cellules épithéliales recouvrant la partie lésée.

Après instillation topique de rétinol chez le lapin, LEE et coll. (7) ont retrouvé 50 à 80 % de la vitamine A absorbée dans l'épithélium cornéen et dans la conjonctive.

## II. Métabolisme au niveau de l'oeil

UBELS et Coll. (8) ont étudié le métabolisme in vivo du rétinol administré par voie topique chez le lapin. Le rétinol est métabolisé en acide rétinoïque et en composés polaires non identifiés dans les cornées aussi bien normales que déficientes en Vitamine A. L'acide trans-rétinoïque est isomérisé en 13 cis acide rétinoïque dans la cornée normale. Cependant cette isomérisation ne se fait pas chez le lapin déficient en Vitamine A (cornée xérophtalmique).

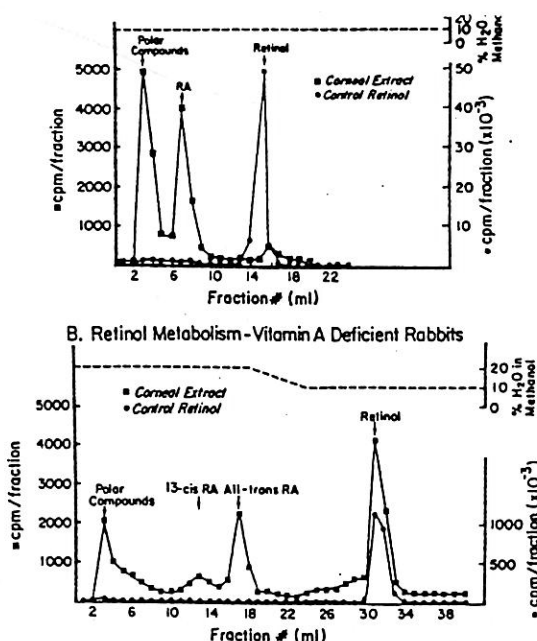


Figure 1. (A) Chromatographic profile of radioactivity in an extract of corneas of normal rabbits treated with [11,12-<sup>3</sup>H] retinol (■). Also shown is a chromatogram of a control [11,12-<sup>3</sup>H] retinol sample (●). (B) Chromatographic profile of radioactivity in an extract of vitamin A-deficient rabbit corneas treated with [11,12-<sup>3</sup>H] retinol. Solvent conditions are shown in the upper portion of each graph. Labeled arrows show the elution positions of retinoid standards as detected by UV absorbance at 330 nm.

Figure 1 :

- (A) Radioactivité d'un extrait de cornées de lapins normaux traités par <sup>3</sup>H-rétinol
- (B) Radioactivité d'un extrait de cornée de lapins déficients en Vitamine A traités par <sup>3</sup>H-rétinol. Les conditions chromatographiques du graphe A ne permettent pas de différencier le 13 cis RA du trans RA.

F. ACTIVITES PHARMACOLOGIQUES

Bien que l'on connaisse depuis l'époque de l'Egypte ancienne l'efficacité des préparations à base de foie sur certaines lésions cornéennes, la Vitamine A ou rétinol n'a été identifiée qu'en 1931 par KARRER, ce qui lui valut le Prix Nobel.

Différents modèles expérimentaux ont été appliqués à l'étude des activités pharmacologiques de la Vitamine A.

. Cicatrisation après kératectomie

Martin et Coll (9) étudient chez le chien l'effet de différentes combinaisons de Vitamine A, antibiotiques et corticostéroïdes sur la cicatrisation après kératectomie bilatérale (11 mm de diamètre) réalisée au trépan.

La cicatrisation de la cornée s'est avérée significativement plus rapide dans le groupe traité par l'association Vitamine A + antibiotique que dans le groupe traité par antibiotique seul mais pas plus rapide que dans le groupe témoin. Par contre, la Vitamine A ne s'oppose pas à l'inhibition de cicatrisation induite par des corticostéroïdes même s'il semble qu'elle soit responsable d'une évolution plus homogène de la réépithélialisation.

. Cicatrisation après incision cornéo-sclérale

KASTL et Coll (10) ont évalué sur le lapin la cicatrisation d'incisions cornéo-sclérales sous traitement local par la pommade Vitamine A. Ce modèle expérimental reproduit les conditions d'une intervention chirurgicale pour cataracte.

L'évaluation de l'effet cicatrisant consiste à mesurer la tension de la cicatrice par mesure de la pression d'éclatement de celle-ci 13 jours après l'intervention.

La pommade à 0,1 % en rétinol palmitate appliquée 3 fois par jour double la tension de la cicatrice, résultat statistiquement significatif ( $p < 0,0001$ ) par rapport aux yeux témoins traités par la vaseline seule.



Ces résultats particulièrement favorables à la Vitamine A ont été confirmés par une nouvelle expérimentation en double aveugle. L'effet de la Vitamine A augmente alors d'un facteur de 1,45 la pression d'éclatement de la cicatrice ( $p < 0,05$ ).

Les auteurs concluent à un effet significatif de la Vitamine A sur la cicatrisation des incisions cornéo-sclérales.

. Cicatrisation des kératites herpétiques

Lors du traitement par les corticostéroïdes des kératites herpétiques expérimentales chez le lapin (11 - 12), une stimulation de la cicatrisation des lésions épithéliales a été observée après administration de Vitamine A par voie intrapéritonéale ou intramusculaire. Les doses administrées étaient élevées et les effets toxiques non négligeables. L'intérêt d'un traitement local par la Vitamine A à des doses inférieures est discuté.

. Traitement de la xérophtalmie par la Vitamine A

La xérophtalmie, manifestation oculaire d'un déficit en Vitamine A, se caractérise par une diminution du nombre des cellules à mucus et par la kératinisation de l'épithélium cornéen. Ces modifications s'observent également au niveau des épithéliums respiratoires et du tractus gastro-intestinal. Les formes graves peuvent aboutir à la cécité partielle ou totale.

HATCHELL et Coll (13) ont reproduit cette pathologie chez le lapin et étudié son traitement par application locale de Vitamine A (rétinol 0,1 ou 0,2 %), acide rétinoïque 0,2 % et étrétinate.

Vitamine A et acide rétinoïque réversent efficacement la kératinisation de l'épithélium cornéen en 1 à 2 jours et restaurent la transparence de la cornée 2 à 4 jours après l'instauration du traitement (3 instillations journalières).

Généralement, le traitement local de ces pathologies est associé à l'administration orale de Vitamine A.

## G. ETUDES CLINIQUES SUR LA VITAMINE A

### I. **Traitement local par la Vitamine A des kératoconjunctivites du limbe supérieur.**

Les kératoconjunctivites du limbe supérieur (KCS) se traduisent par une inflammation chronique de la partie limbique supérieure de la conjonctive bulbaire. L'examen histologique révèle invariablement une kératinisation de l'épithélium conjonctival bulbaire avec des réactions inflammatoires.

La Vitamine A peut réverser cet état chez l'animal déficient en Vitamine A (13).

- Aussi, ce traitement local a-t'il été évalué par une équipe japonaise sur 12 patients présentant une KCS évoluant depuis 1 mois à 20 ans (14 - 15). Le traitement consistait en l'instillation locale d'une solution de Vitamine A (palmitate de rétinol), 4 fois par jour, pendant au moins 3 mois. Sur les douze patients, dix (83 %) ont présenté une nette amélioration des lésions initialement constatées. Aucun effet secondaire n'a été décrit en dehors d'une légère irritation au moment de l'instillation. Le traitement a été poursuivi chez les dix sujets améliorés.

Le mécanisme d'action par lequel la vitamine A reverse l'état de kératinisation de la conjonctive est inconnu. L'une des hypothèses avancées serait un déficit local en rétinol chez ces patients. En effet, UBELS (16) et son groupe ont démontré que le film lacrymal était la voie principale d'apport vitaminique A à la surface de l'épithélium cornéen.

Dans ces conditions, toute perturbation de l'apport en rétinol au niveau lacrymal pourrait être un facteur majeur dans le développement de cette pathologie.

Une autre hypothèse envisage que l'application locale de Vitamine A stimule la synthèse de glycoprotéines spécifiques par l'épithélium ce qui modulerait le processus de kératinisation comme cela a déjà été mis en évidence par KIORPES (17).

La conclusion des auteurs quant au traitement des kératoconjunctivites du limbe supérieur est que l'application locale de Vitamine A devrait être utilisée en première intention compte tenu des bons résultats obtenus par cette méthode atraumatique.

## II. Traitement des conjonctivites à papilles géantes par la Vitamine A

La conjonctivite à papilles géantes (CPG) consécutive au port des lentilles de contact souples ou hydrophiles, de prothèses oculaires ou à la présence de sutures de kératoplastie se caractérise par l'apparition de papilles au niveau conjonctival, d'une hyperémie et de sécrétions muqueuses.

Généralement, le port des lentilles de contact doit être interrompu durant plusieurs semaines ou plusieurs mois jusqu'à disparition des signes pathologiques.

Le traitement de ce type d'affection par la Vitamine A s'est avéré efficace (18 - 19). BUTTS et RENGSTORFF (20) ont étudié sur un groupe de 20 patients porteurs de lentilles de contact les effets à court et long termes de la Vitamine A. Le traitement consistait en 3 instillations quotidiennes d'une solution non conservée de rétinol à 0,012 % pendant 30 jours ou pendant 60 jours si les résultats n'étaient pas satisfaisants. Les patients continuaient à porter leurs lentilles durant le traitement.

Les examens biomicroscopiques après 30 jours révèlent dans 57,5 % des cas (23 yeux sur 40) soit la guérison soit une CPG à peine détectable.

Après 60 jours, 35 sur 40 yeux traités sont guéris (87,5 % de guérison). Aucune récurrence n'a été observée 3 à 13 mois plus tard.

Le traitement des CPG par la Vitamine A apparaît donc hautement efficace dans ce type d'affection.

## H. CONCLUSION

La Vitamine A est un facteur essentiel de croissance et de différenciation des épithéliums.

Bien que son mécanisme d'action soit encore inconnu, un certain nombre d'expérimentations animales et d'études conduites chez l'homme montrent son efficacité et son intérêt dans le traitement des affections de la surface oculaire telles que kératites, suites de kératoplasties, plaies et brûlures de la cornée, ulcères traumatiques, xérosis conjonctival et cornéen.

I. BIBLIOGRAPHIE

1. LES VITAMINES : Biochimie - Mode d'action - Intérêt thérapeutique.  
J. LÉBOULANGER  
Roche
2. Carence en Vitamine A. Une priorité dans les pays en voie de développement.  
Le Nouveau Praticien N° 18, (p. 15 - 19), 10 Janvier 1989
3. Retinoid permeability and uptake in corneas of normal and vitamine A-deficients rabbits.  
UBELS JL, EDELHAUSER HF  
Arch Ophtalmol, 1982, vol 100 (11) : 1828-1831
4. Vitamin A supply of the cornea.  
RASK L, GEIJER C, BILL A, PETERSON PA  
Exp Eye Res, 1980, Vol 31 : 201-211
5. Retinol receptors in corneal epithelium, stroma and endothelium.  
WIGGERT B, BERGSMA DR, HELMSEN RJ, ALIGOOD J, LEWIS M, CHADER GJ  
Biochimica Biophysica Acta, 1977, 491 : 104-113
6. Localization of <sup>3</sup>H-retinol in normal and sliding corneal epithelium and endothelium.  
TANAKA M  
Jpn J ophtalmol, 1980 ; vol 24 : 60-66
7. Possible mechanisms for the retention of topically applied Vitamin A (retinol) in the albino rabbit eye.  
LEE VHL, CARSON LW  
J Ocular Pharmacol, 1985, vol 1 (3) : 297-308

8. In vivo metabolism of topically applied retinol and all-trans retinoic acid by the rabbit cornea.  
UBELS JL, EDELHAUSER HF  
Biochemical and Biophysical research communications, 1985,  
Vol 131 (1) : 320-327
9. Effect of topical Vitamin A, antibiotic, mineral oil and subconjunctival corticosteroid on corneal epithelial wound healing in the dog.  
MARTIN C.L, D.U.M, M.S.  
J.A.V.M.A., Vol. 159, N° 11, p. 1392 - 1399, 1971
10. Topical Vitamin A ointment increases healing of cataract incisions.  
KASTL P.R., ROSENTHAL W.N et al.  
Ann. Ophtalmol. 19 : 175 - 180, 1987
11. Herpes Simplex Keratitis Treatment With Vitamin A.  
SMOLIN G., OKUMOTO M. et al.  
Arch. Ophtalmol., Vol. 97, p. 2181 - 2183, Nov. 1979
12. Vitamin A in experimental herpetic keratitis.  
STARR M.B., DAWSON C.R. et al.  
Arch. Ophtalmol., Vol. 99, p. 322 - 326, Feb. 1981
13. Treatment of xerophthalmia with retinol, tretinoin and etretinate.  
HATCHELL D.L., FACULJAK M. et al.  
Arch. Ophtalmol., Vol. 102, p. 926 - 927, June 1984
14. Vitamin A eyedrops for superior limbic keratoconjunctivitis.  
OHASHI Y., WATANABE H., et al.  
American Journal of Ophtalmology  
105 : p. 523 - 527, May 1988
15. Keratoconjunctivites du limbe supérieur : traitement local par la Vitamine A.  
M.C. CHAUVIN  
Ophtalmologie Mondiale, N° 7, Nov. 1988
16. Vitamine A is present as retinol in the tears of humans and rabbits.  
J.L. UBELS and S.M MACRAE  
Curr. Eye Res., vol. 3 n° 6, p. 815 - 822, 1984

17. Stimulation of the synthesis of specific glycoproteins in corneal epithelium by Vitamin A.  
KIORPES T.C., WOLF G. et al  
Exp. Eye Res., 28, 23 - 35, 1979
  
18. Management of soft lens induced GPC with Vitamin A aqueous drops.  
MOLINARI J.F., RENSTORFF R.  
Contact Lens Journal Vol. 16, N° 7, p. 169 - 170, 1988.
  
19. Topical antioxidant treatment for dry eye disorders and contact lens related complications.  
RENGSTORFF, R.H., et al.  
Afro-Asian J. Ophtal., 7 : 81 - 83, 1988
  
20. Antioxidant and Vitamin A eyedrops for giant papillary conjunctivitis.  
BUTTS B.L., RENSTORFF R.H,  
Contact Lens Journal, Vol. 18, N° 2, p. 40 - 44