



PAR LE DOCTEUR JEAN-PIERRE LAGACÉ
OPTOMÉTRISTE, M.Sc.

ARTICLE 1

.....

Médicaments oculaires et préparations magistrales



Les médicaments à usage ophtalmique représentent peu de familles pharmacologiques¹ : les anti-glaucomateux, les mydriatiques et cycloplégiques, les anesthésiques, les anti-infectieux, les anti-inflammatoires et antiallergiques, les cicatrisants, les anti-VEGF. Pour répondre aux besoins des ophtalmologues et des malades, certaines pharmacies à usage intérieur (PUI) fabriquent donc des collyres ou des préparations injectables pour usage intraoculaire en seringues préremplies.

Les préparations ophtalmiques sont définies comme des préparations liquides, semi-liquides ou solides stériles destinées à être appliquées sur le globe oculaire et/ou les conjonctives, ou à être introduites dans le sac conjonctival. Il en existe plusieurs catégories : collyres, solutions pour lavage ophtalmique, poudres pour collyre, préparations ophtalmiques semi-solides, inserts ophtalmiques¹.

Sans aucun doute, les préparations magistrales oculaires jouent un rôle utile dans la gestion de plusieurs pathologies oculaires. Excursion dans ce domaine moins bien connu par les optométristes.

Qu'est-ce qu'une préparation magistrale ?

La préparation magistrale de produits pharmaceutiques est la science qui consiste en la création de médicaments personnalisés². On crée des médicaments magistraux en combinant différents ingrédients à la teneur et dans la forme posologique qui conviennent exactement aux besoins uniques du patient.

La préparation magistrale en pharmacie offre différents avantages, dont plusieurs portent sur la création de produits pharmaceutiques conçus sur mesure pour répondre aux besoins uniques des patients lorsque les médicaments standards offerts sur le marché ne conviennent pas.

On a souvent recours aux préparations magistrales pour des raisons médicales. Par exemple, chez certains patients, il faut retirer du médicament prescrit un ingrédient non essentiel pour prévenir une réaction allergique. Chez d'autres patients, un médicament magistral peut être nécessaire pour obtenir une dose précise qui convient exactement à leurs besoins individuels et qu'on ne trouve dans aucun médicament offert sur le marché.

On utilise aussi la préparation magistrale en pharmacie à des fins plus facultatives. Il arrive souvent que les patients doivent recevoir leurs médicaments sous une forme différente. C'est par exemple le cas si un enfant ou une personne âgée a de la difficulté à prendre un médicament sous forme de capsule; un pharmacien peut alors préparer le même médicament sous forme de base de crème, permettant ainsi au patient de l'appliquer par voie topique, ou encore sous forme de sirop ou de solution pour en faciliter l'administration. Les préparations magistrales pharmaceutiques sont aussi employées pour modifier le goût et la couleur des médicaments afin d'en améliorer la saveur et de les rendre plus attirants pour les patients d'un point de vue esthétique, particulièrement chez les enfants et même les animaux.

Les médicaments ophtalmiques peuvent être composés pour plusieurs raisons³. Dans certains cas, les médicaments nécessaires peuvent ne pas être disponibles sur le marché ou bien les patients peuvent avoir besoin d'une posologie ou d'une forme posologique différente de celle disponible sur le marché, explique Brian Williamson, Pharm. D., directeur général du Williamson-Rockers Group, une société de consultation en pharmacie de Wichita, KS. Dans d'autres cas, le médicament peut ne pas être disponible en raison d'une pénurie ou les patients peuvent avoir des allergies aux composants du produit ophtalmique commercial, comme les agents de conservation ou les sulfites. Par conséquent, un produit composé qui ne contient pas l'ingrédient problématique doit être fourni, dit M. Williamson.

Quels sont les médicaments ophtalmiques couramment composés ?

■ **Collyre dilatant et anesthésique utilisé en préopératoire pour les chirurgies de la cataracte.** La plupart de ces gouttes ophtalmiques ne sont pas disponibles sur le marché en combinaison et constituent une alternative à l'administration de plusieurs gouttes de différents médicaments dans l'œil opéré.

En combinant ces médicaments en une seule goutte, on réduit le temps nécessaire à la préparation de la chirurgie de la cataracte, ce qui augmente la satisfaction des patients et l'efficacité du personnel.

■ **Injection de lidocaïne/phényléphrine.** Ce produit n'est pas disponible sur le marché et est généralement utilisé pour dilater les yeux des patients atteints de cataracte qui ne répondent pas suffisamment aux gouttes de dilatation topique.

■ **Épinéphrine sans agent de conservation et sans sulfite.** Ce produit fait souvent l'objet de pénuries et, par conséquent, il est composé.

■ **Injections d'antibiotiques dans les yeux.** Donnés aux patients à la fin de l'intervention chirurgicale pour aider à prévenir l'infection, ces médicaments sont souvent composés parce que la dose nécessaire pour l'œil est beaucoup plus faible que celle qui est disponible sur le marché ou que celle qui est généralement nécessaire pour d'autres voies d'administration.

■ **Avastin (bevacizumab, Genentech).** Avastin est souvent composé pour une utilisation non approuvée dans le traitement de la DMLA, affirme Todd Albertz, vice-président, Services chirurgicaux et spécialisés au Cincinnati Eye Institute/Northmark Pharmacy à Cincinnati, OH.

L'année 2012 : une année déterminante

En 2012, les ophtalmologistes ont été horrifiés lorsque plus de 500 personnes ont développé une méningite fongique à partir de stéroïdes contaminés préparés au *New England Compounding Center* (NECC)⁴. Bon nombre d'ophtalmologistes s'inquiétaient aussi personnellement. Ils ont obtenu des médicaments, comme Avastin (bevacizumab), du NECC pour administration intravitréenne. Heureusement, aucune infection liée à Avastin n'a été signalée dans ce cas. Le NECC a été fermé, et des allégations de multiples manquements aux bonnes pratiques de préparation et à la technique stérile ont fait surface. Des patients sont morts, des poursuites ont été intentées et les législateurs et organismes de réglementation des États et du gouvernement fédéral ont promis d'agir.

Cette tragédie du NECC a fait suite à plusieurs groupes de cas antérieurs d'endophtalmie survenus après l'injection intravitréenne de médicaments composés contaminés. En 2005, des patients d'un hôpital d'Anciens Combattants de la région de Washington, D.C., ont développé une endophtalmie à partir d'une solution ophtalmique bleu trypan contaminée par des bactéries. Au cours de l'été 2011, plus d'une douzaine de patients de la région de Miami ont développé une endophtalmie à streptococcique à la suite de l'injection d'Avastin contaminé obtenu d'une seule pharmacie de préparation. Début 2012, Franck's Compounding Pharmacy a été impliquée dans une flambée de plus de 30 cas d'endophtalmie associés à l'utilisation de deux médicaments intravitréens différents.

Importance des préparations magistrales

Lindstrom⁵ affirme que les ophtalmologistes ont plusieurs sources pour les médicaments qu'ils prescrivent pour traiter leurs patients. Premièrement, il y a ce qu'on appelle les médicaments brevetés de marque protégés par une propriété intellectuelle non expirée, généralement fabriqués et vendus par une grande société pharmaceutique stratégique. Les antibiotiques de marque Vigamox d'Alcon/Novartis et Besivance de Bausch + Lomb sont de bons exemples en ophtalmologie et en optométrie. Ces médicaments ont fait l'objet d'essais cliniques réussis confirmant leur innocuité et leur efficacité, ce qui a permis d'obtenir l'approbation de la FDA et un étiquetage spécifique pour leurs indications approuvées par la FDA. Ils sont disponibles sur ordonnance rédigée par un fournisseur autorisé pour un patient en particulier et habituellement obtenus dans une pharmacie locale ou de vente par correspondance. Lorsque le patient a une assurance-maladie et qu'il a payé sa franchise, une partie importante des coûts est habituellement couverte par des tiers payeurs. Le coût du processus d'approbation de la FDA pour un médicament de marque varie de 500 millions de dollars à 2 milliards de dollars rien que pour l'approbation. Un capital humain et financier important est également consacré au lancement de ces produits, à la formation des médecins sur leur utilisation et à la promotion de leur adoption.

.....

**En tant que praticiens,
nous savons que nous pouvons
utiliser ces médicaments dans le
meilleur intérêt de nos patients,
que ce soit « selon l'étiquette »
ou « hors étiquette »,
mais le fabricant ne peut promouvoir
leur utilisation que sur étiquette.**

.....

Une fois que les brevets des médicaments de marque expirent, le fabricant d'origine peut continuer à fabriquer et à vendre le médicament, et ces médicaments sont alors généralement appelés génériques de marque. De plus, d'autres fabricants de médicaments génériques peuvent produire le médicament avec des ingrédients actifs qui sont des « équivalents » du produit déjà approuvé à la même concentration. Ces médicaments dits génériques peuvent avoir des bouteilles différentes, des véhicules différents, des agents de conservation différents et des tampons différents, mais ils doivent avoir des concentrations identiques de l'ingrédient actif.

En restant dans la classe des antibiotiques, Ocuflax (Allergan) et Ciloxan (Alcon) seraient des génériques de marque tandis que 0,3% d'ofloxacin et 0,3% de HCl de ciprofloxacine seraient des versions génériques. Les médicaments génériques ont tendance à être moins chers, car il y a habituellement une concurrence accrue une fois que leurs brevets expirent. Encore une fois, en utilisant l'exemple de l'antibiotique et en cherchant les prix sur GoodRx.com pour mon code postal, le coût chez Walgreens avec un coupon GoodRx pour une bouteille de Vigamox est de 171,36\$ et pour Besivance de 162,31\$.

Le coût de l'ofloxacin générique à 0,3% chez Walgreens est de 22,61\$ et celui de l'HCl générique à 0,3% de ciprofloxacine de 23,19\$. La plupart des tiers payeurs sont très motivés à encourager l'utilisation des médicaments génériques, et dans l'ensemble, en médecine, environ 80% des ordonnances sont des génériques, et leur fréquence d'utilisation augmente chaque année. L'ophtalmologie est un peu aberrante ici, car les ophtalmologistes prescrivent plus de médicaments de marque que nos collègues des soins primaires, mais l'utilisation de médicaments génériques domine et augmente. Il existe bien sûr aussi des médicaments en vente libre, et les principaux exemples en ophtalmologie comprennent les suppléments nutritionnels tels que les vitamines, les oméga-3 et une grande variété de lubrifiants topiques, de décongestionnants et de gouttes antiallergiques. Il existe également des médicaments de marque et des médicaments génériques en vente libre, tout comme dans le circuit des médicaments génériques. Le Zaditor d'Alcon est un bon exemple d'une goutte pour les allergies qui était autrefois un médicament breveté et breveté de marque et qui est maintenant disponible sous forme de médicament en vente libre. Le coût d'une bouteille de Zaditor sur Amazon.com est de 12,90\$. En comparaison, le leader du marché breveté d'Alcon/Novartis, Pazeo, s'élève à 181,17\$ chez Walgreens.

Enfin, nous avons également accès à des pharmacies de préparation (magistrales). Avant 1950, presque tous les médicaments étaient « préparés » dans une pharmacie locale sur ordonnance médicale. Allergan et Alcon ont été les leaders du marché dans le développement des premières gouttes sur ordonnance fabriquées par une société pharmaceutique et largement distribuées à partir des années 1950. Les pharmacies de médicaments composés demeurent une source essentielle de médicaments qui ne sont pas autrement disponibles auprès de l'une ou l'autre des trois sources mentionnées ci-dessus. Selon les *Professional Compounding Centers of America*, la pharmacie est l'art et la science de la préparation de médicaments personnalisés pour les patients.

Les médicaments composés sont fabriqués à la demande d'un praticien; les ingrédients individuels sont mélangés ensemble dans la concentration exacte et la forme posologique requises pour le patient. Les ingrédients utilisés sont contrôlés par la FDA et comprennent principalement des médicaments qui ont déjà fait l'objet d'essais cliniques de la FDA et qui ont été approuvés par la FDA après des décennies d'expérience clinique. Dans la classe des antibiotiques, la gatifloxacine et la tobramycine sont des exemples. La loi permet au pharmacien préparateur de médicaments de travailler avec le patient et le prescripteur pour personnaliser un médicament en fonction des besoins spécifiques du patient. Les médicaments nécessaires ne sont pas facilement disponibles dans les trois canaux de distribution décrits ci-dessus et se trouvent habituellement dans une concentration différente, combinés à d'autres médicaments pour simplifier l'administration, livrés par une voie différente (par exemple, intracamérale ou topique), peuvent ne pas être conservés, etc.

Les produits pharmaceutiques composés sur mesure demeurent une partie importante de nos options thérapeutiques. J'ai passé 10 ans comme directeur du service de la cornée à l'Université du Minnesota de 1980 à 1989.

Notre pharmacie de l'Université du Minnesota a composé de nombreux médicaments sur mesure pour nos patients. Il s'agissait notamment de larmes artificielles non conservées à base de gomme de cellulose et de hyaluronate de sodium ainsi que d'acétate de prednisolone ajoutés à ces véhicules de base. De plus, bien avant que la cyclosporine topique ne soit disponible sur le marché, nous l'avions en pharmacie et à des concentrations allant jusqu'à 2%. Nous avons également préparé des larmes sériques, du 5-fluorouracile et de la mitomycine C pour usage ophtalmique, ainsi que de nombreux autres médicaments à usage unique ou combiné qui ne sont pas disponibles sur le marché. À mon arrivée en pratique privée, j'ai joint le personnel du Phillips Eye Institute. La pharmacie du *Phillips Eye Institute* a composé sur mesure des douzaines de formulations utiles pour nos patients ainsi que pour nos collègues glaucomeux et vitréorétiniens.

Au fil des ans, j'ai aussi utilisé Leiter's, et plus récemment, j'ai beaucoup utilisé les produits d'Imprimis pour ma cataracte, mon glaucome et les yeux secs ; ces produits seront bientôt disponibles.

Mes patients et moi aimons particulièrement la moxifloxacine/dexaméthasone/kétorolac intracamerale Imprimis (25\$) utilisée en association avec la gatifloxacine/acétate de prednisolone/nepafénac ou le bromfénac topique non conservé, administré deux fois par jour jusqu'à disparition. Cette goutte combinée utilise des produits bien connus, coûte 33\$, dure de 4 à 6 semaines, améliore la conformité à une seule bouteille et remplace (selon le choix du chirurgien et le régime d'assurance) jusqu'à 500\$ en gouttes. J'utilise le latanoprost générique comme traitement de première intention du glaucome primaire à angle ouvert, car il est très peu coûteux et très efficace (16,31\$ chez Walgreens), mais mes patients et moi-même aimons la triple goutte de glaucome Imprimis contenant du timolol, de la brimonidine et du dorzolamide sans conservation pendant une seconde goutte deux fois par jour. Ce produit réduit encore une fois l'exposition aux agents de conservation, améliore la conformité et est très rentable. Dix mL pendant 2 mois, lorsque le produit est utilisé dans les deux yeux, coûtent 118\$. Les médicaments sur mesure disponibles dans les pharmacies de préparation sont un élément essentiel de la plupart des options de traitement, y compris les injections d'Avastin (Genentech), l'éléphant de la pharmacie de préparation dans la pièce.

Médicaments composés pour le glaucome

Les patients atteints de glaucome qui ont besoin de trois ou quatre agents topiques pour contrôler leur pression sont dans une situation difficile⁶. En plus de lutter contre ce qui risque d'être une maladie agressive, ils font face à des défis en ce qui concerne la tolérabilité, l'observance et le coût de la thérapie topique multiagents. Des médicaments composés pourraient-ils régler ces problèmes?

Options magistrales

Deux pharmacies de préparation aux États-Unis, *Ocular Science* et *Imprimis Pharmaceuticals*, ont récemment commencé à offrir des traitements composés multiagents contre le glaucome. Pour les quatre principales molécules utilisées aujourd'hui et disponibles de manière générique, plusieurs combinaisons à rapport fixe de deux molécules ont été étudiées, et plusieurs autres ont été approuvées en dehors des États-Unis. Au Mexique, Krytan Tek (Ophea) combine le maléate de timolol 0,5%, le chlorhydrate de dorzolamide 2% et le tartrate de brimonidine 0,2%. Bien que les portefeuilles d'Ocular Science et d'Imprimis diffèrent, les deux offrent des gouttes combinées contenant les quatre principales classes de traitement du glaucome : analogue de la prostaglandine, β -bloquant, inhibiteur de l'anhydrase carbonique et agoniste α -adrénergique.

Tolérabilité

.....
Deux types d'effets secondaires sont associés à l'utilisation de gouttes topiques contre le glaucome : ceux attribuables aux ingrédients actifs et ceux attribuables aux agents de conservation^{1,2}.
.....

Les thérapies à combinaison fixe réduisent la quantité d'agents de conservation nécessaire en mettant deux ingrédients actifs dans une bouteille contenant une seule charge d'agent de conservation, mais plusieurs patients en combinaison fixe utilisent encore plusieurs bouteilles de collyre, qui peuvent augmenter leur exposition aux agents de conservation. Pendant ce temps, les patients qui suivent un traitement prescrit avec quatre flacons de gouttes ophtalmiques recevront environ 30 fois plus d'agents de conservation que s'ils n'avaient reçu qu'un seul flacon de tous leurs agents.

Les sceptiques soulignent avec précision que la quantité de données disponibles pour les traitements composés du glaucome est moindre que pour les produits de marque actuellement disponibles, mais que les premiers présentent des avantages potentiels. Par exemple, Imprimis offre des agents combinés fixes sans agent de conservation. Bien que le traitement en quatre gouttes d'Ocular Science contienne du chlorure de benzalkonium (BAK) comme agent de conservation, la concentration est de 0,001%, ce qui est bien inférieur à celui des préparations génériques classiques. Au total, la formulation composée d'Ocular Science exposerait un patient à 0,002% de BAK (0,001% \times 2 doses = 0,002%), alors que l'utilisation des mêmes agents dans des bouteilles séparées équivaldrait à une exposition de 0,06%, une augmentation de 30 fois ([latanoprost avec 0,02% BAK \times 1 dose] + [timolol avec 0,01% BAK \times 2 doses] + [dorzolamide avec 0,0075% BAK \times 2 doses] + brimonidine avec 0,005% BAK = 0,06%).

Nouvelles

Le 7 septembre 2017, Allergan a publié un communiqué de presse concernant les poursuites intentées par Allergan USA contre *Imprimis Pharmaceuticals*, *Prescriber's Choice* et *Sincerus Florida*. Allergan USA allègue que ces sociétés fabriquent et vendent illégalement de nouveaux médicaments non approuvés et violent la loi *Lanham Act* et la loi de l'État en faisant de la publicité fautive et trompeuse et de la promotion de leurs nouveaux médicaments non approuvés. Les poursuites ont été intentées devant le tribunal de district américain pour le district central de Californie.

Commentant les poursuites, la compagnie a émis la déclaration suivante :

«Les sociétés biopharmaceutiques comme Allergan ont le devoir de faire passer la sécurité de leurs patients en premier. Cet engagement est la pierre angulaire de la fabrication, de la commercialisation et de la publicité de nos produits approuvés par la FDA. Aujourd'hui, nous avons intenté des poursuites contre des entreprises qui, à notre avis, sont en contradiction flagrante avec cet engagement. *Imprimis Pharmaceuticals, Inc*, *Prescriber's Choice, Inc.* et *Sincerus Florida, LLC* ne respectent pas les règlements établis en matière de composition, font des publicités fausses et trompeuses et, finalement, mettent les patients et les médecins en danger en vendant de nouveaux médicaments non approuvés».

Le 11 septembre 2017, *Imprimis* a répondu au communiqué de presse d'Allergan. *Imprimis* se défendra énergiquement contre la poursuite frivole d'Allergan et prendra des mesures contre Allergan pour protéger sa réputation, sans jamais céder aux tactiques d'Allergan pour limiter le choix des patients et augmenter le coût des traitements ophtalmiques pour les Américains, affirme en partie la déclaration. Allergan, l'une des plus puissantes sociétés pharmaceutiques au monde, a intenté cette poursuite contre l'une des plus petites sociétés pharmaceutiques au monde, afin d'étouffer toute concurrence à ses stratégies de prix élevés des médicaments. Allergan, un vrai Goliath, est déterminé à faire en sorte que les Américains continuent à payer les prix les plus élevés possible pour ses médicaments.

Adhérence et efficacité

De nombreux patients utilisent les quatre classes d'agents abaisseurs de pression, et il n'existe pas de données solides comparant l'efficacité des traitements combinés à une seule bouteille et des traitements à plusieurs bouteilles. Il est bien connu, cependant, que les patients qui utilisent quatre flacons distincts de gouttes abaissant la PIO sont susceptibles de sauter des doses et d'administrer leurs gouttes de façon inappropriée³⁻⁵. Même des techniques apparemment intuitives comme l'utilisation de la couleur du bouchon comme identificateur de gouttes peuvent dérailler, car le patient ou le soignant peut accidentellement visser le bouchon d'un flacon sur un autre.

On ne dispose pas de données indépendantes sur l'efficacité des agents composés, que ce soit seuls ou comparés aux agents dans des bouteilles distinctes.

Pour déterminer l'avantage d'un quadruple agent thérapeutique composé, Ocular Science effectue un essai prospectif randomisé de patients sur trois ou quatre agents topiques qui utilisent au moins trois flacons différents. Les sujets sont randomisés (1:1), soit pour rester sous leur traitement actuel, soit pour passer à un traitement combiné fixe à quatre agents le soir (contenant un analogue de prostaglandine) et à un traitement combiné fixe à trois agents le matin. Les chercheurs évalueront les résultats tels que la PIO, les signes et symptômes ophtalmiques et la conformité.

Économique

Certains fournisseurs de soins oculaires sont surpris d'apprendre que les patients qui prennent plusieurs médicaments génériques doivent souvent déboursier plus de 100\$ par mois en quote-part, surtout s'ils prennent trois gouttes ou plus. Malheureusement, l'extorsion des prix des médicaments génériques est un phénomène réel, tel que documenté par le *New York Times* pour d'autres domaines de la médecine⁶. L'ophtalmologie peut être particulièrement sensible à ce phénomène, car les petits marchés peuvent être moins efficaces et que les patients atteints de glaucome ont tendance à être plus isolés, les rendant moins conscients du prix approprié que devrait être un collyre.

De nombreux fournisseurs ne savent pas non plus que chaque pharmacie fixe son propre prix pour un collyre, quel que soit le prix demandé par le fabricant. Il peut donc s'agir d'une pharmacie individuelle plutôt que d'un fabricant de médicaments génériques qui exploite les patients.

De plus, un gestionnaire de régime d'assurance-médicaments peut fixer une quote-part plus élevée que le coût en espèces d'un médicament, ce qui signifie que les patients assurés, dans certaines situations, paieraient moins cher un médicament s'ils utilisaient de l'argent comptant, particulièrement pour les médicaments génériques⁷.

Un autre facteur est la prescription électronique. Lorsque les cabinets envoient les ordonnances directement à la pharmacie demandée, il est plus difficile pour les patients de magasiner, ce qui limite la concurrence et l'efficacité du marché.

Selon la situation financière du patient, le fait de combiner tous les médicaments contre le glaucome dans une seule bouteille peut lui faire économiser beaucoup d'argent. Le site *Web goodrx.com* donne la liste des prix au comptant de latanoprost variant de 19\$ à 84\$, de 10\$ à 15\$ pour la brimonidine et de 20\$ à 42\$ pour le timolol-dorzolamide, ce qui donne un coût maximal de 49\$ à 141\$, le coût indiqué actuellement pour une quadruple thérapie de la science oculaire étant de 40\$.

Imprimis indique, pour un approvisionnement de deux mois, 78\$ pour le latanoprost sans agent de conservation et 158\$ pour la goutte de quatre agents sans agent de conservation. Les deux sociétés incluent l'expédition directe aux patients dans leurs prix.

Innocuité


Bien que les traitements composés administrés par voie topique n'aient pas été associés à des effets indésirables, des patients ont récemment développé une endophtalmie après une injection intravitréenne de bevacizumab composé⁸, et de nombreux autres ont présenté des effets indésirables dévastateurs après des injections intraoculaires composées à la suite d'une extraction de cataracte⁹. Ces événements sont inquiétants, mais une étude portant sur près de 400 000 injections intravitréennes n'a pas révélé de différence dans les taux d'endophtalmie entre les injections composées et les injections disponibles sur le marché¹⁰.

.....

**Plus important encore,
les risques d'infection pour le traitement
topique du glaucome sont inférieurs
de plusieurs ordres de grandeur
aux injections intravitréennes
et intracamérales après extraction
de cataracte.**

.....

Conclusion

L'augmentation des prix et des quotes-parts, les schémas posologiques complexes et la faible tolérabilité du traitement à des agents multiples ont créé le besoin d'un moyen plus simple et plus direct de traiter le glaucome. Les thérapies multimoléculaires composées offrent une solution potentielle à ces problèmes, mais il faut plus de données pour guider les soins cliniques. 

BIBLIOGRAPHIE

1. Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(4):418-423.
2. Wilson WS, Duncan AJ, Jay JL. Effect of benzalkonium chloride on the stability of the precorneal tear film in rabbit and man. *Br J Ophthalmol.* 1975;59(11):667-669.
3. Robin AL, Novack GD, Covert DW, Crockett RS, Marcic TS. Adherence in glaucoma: objective measurements of once-daily and adjunctive medication use. *Am J Ophthalmol.* 2007;144(4):533-540.
4. Robin AL, Covert D. Does adjunctive glaucoma therapy affect adherence to the initial primary therapy? *Ophthalmology.* 2005;112(5):863-868.
5. Higginbotham EJ, Hansen J, Davis EJ, et al. Glaucoma medication persistence with a fixed combination versus multiple bottles. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(10):2543-2547.
6. Thomas K. 20 states accuse generic drug companies of price fixing. <http://nyti.ms/2vG7PzD>. Published December 15, 2016. Accessed August 30, 2017.
7. Appleby J. Filling a prescription? You might be better off paying cash. <http://cnn.it/28QiJZD>. June 23, 2016. Accessed August 30, 2017.
8. Goldberg RA, Flynn HW Jr, Isom RF, et al. An outbreak of Streptococcus endophthalmitis after intravitreal injection of bevacizumab. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(2):204-208.
9. Ballor C. Patients lose vision after routine cataract surgeries at Dallas Key-Whitman center. *Dallas News.* <http://bit.ly/2h13XXn>. Published April 28, 2017. Accessed September 12, 2017.
10. VanderBeek BL, Bonaffini SG, Ma L. Association of compounded bevacizumab with postinjection endophthalmitis. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(10):1159-1164.

RÉFÉRENCES

1. http://www.cnhim.org/NouveauSiteCNHIM/ResumeDossier_CNHIM/Resum-n1-2012.htm
2. <https://www.medisca.ca/fr/preparation-magistrale/quest-ce-que-la-preparation-magistrale>
3. <https://www.ophtalmologymangement.com/supplements/2017/october-2017/october-2017-the-ophthalmic-asc/choosing-a-compounding-pharmacy>
4. <https://www.aao.org/eyenet/article/current-perspective-16>
5. <https://www.healio.com/ophtalmology/practice-management/news/print/ocular-surgery-news/%7Bd72e3409-6468-48e2-b457-0d377d9de50b%7D/compounding-pharmacies-play-important-role-in-ophthalmic-care>
6. <http://glaucomatoday.com/2017/10/compounded-glaucoma-medications>

