

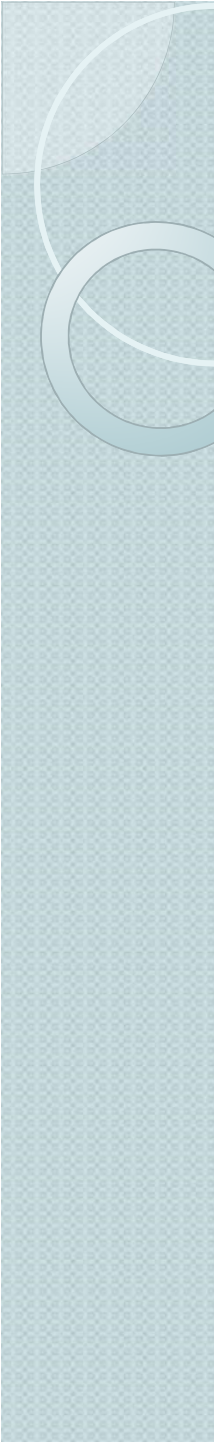


Pharmacotechnie: spécificité de la voie ophtalmique

Sophie PERRIN BONNOT

Pharmacien Praticien Hospitalier

UPCO – Pôle pharmaceutique

- 
- Contexte
 - Kératites infectieuses
 - Fabrication des collyres
 - Spécificités des collyres renforcés
 - Expérience au CHU de Besançon



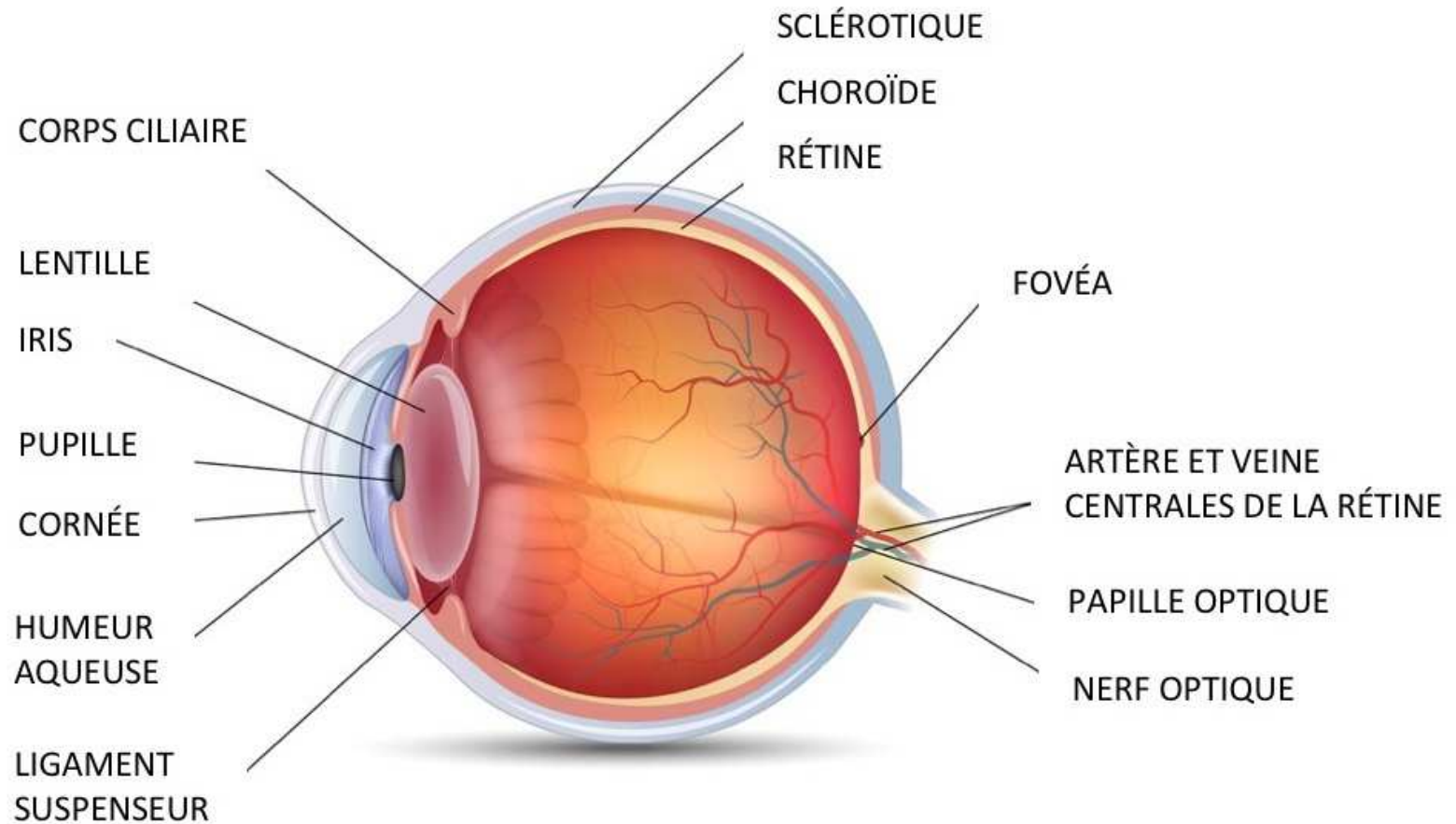
Contexte

- Absence de formes adaptées
 - Dosages inexistants
 - PA non disponible sous forme ophtalmique
- Pathologies concernées
 - Kératites infectieuses ++++
 - Greffe de cornée
 - Autres: dépôt de calcium, pathologies oculaires avec néovascularisation, ...



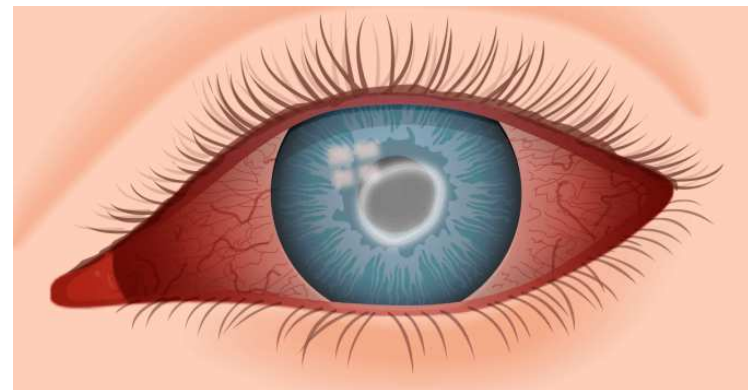
Focus sur les kératites infectieuses

Anatomie œil



Pathologie

- Infection de la cornée suite à une altération de la surface oculaire
 - Prolifération microorganisme dans la cornée
 - Processus inflammatoire
 - Destruction tissulaire
- Origine bactérienne +++, virale, fongique ou amibienne



Pathologie

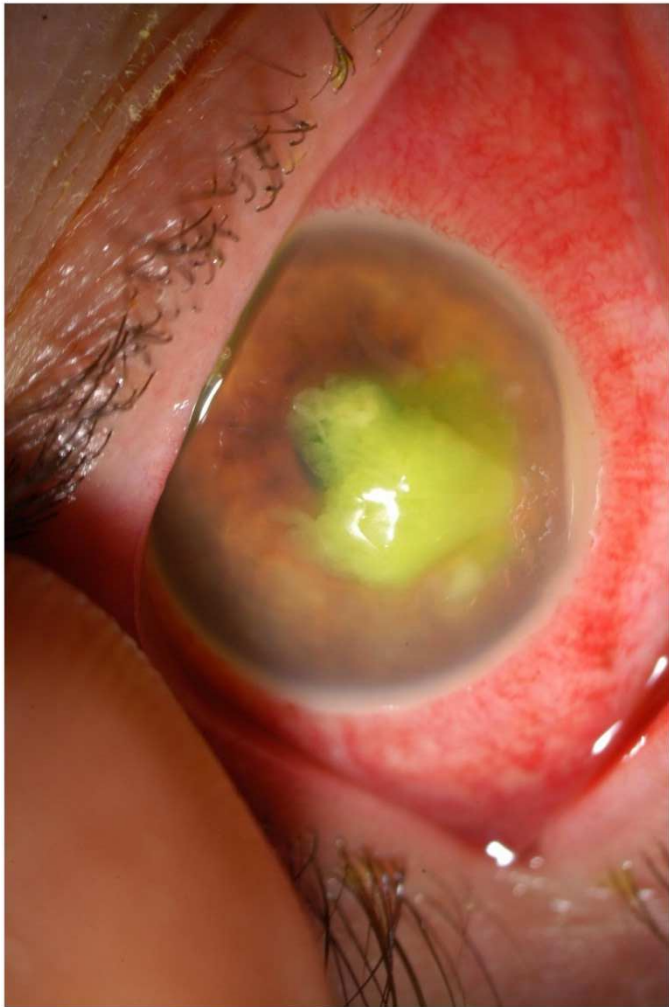
Origine bactérienne	Origine fongique	Origine amibienne
90-95%	Rarissime en France	Rare
Porteur de lentilles	Traumatisme végétal	Porteur de lentilles
Sécrétions	Collyres corticoïdes au long cours	Douleurs
Début brutal	Immunodépression	Notion d'eau
	Début insidieux	



Pathologie

- Symptomatologie
 - Aspécifique
 - Unilatérale
 - Brutale
 - Prurit, larmoiement, rougeur, inflammation
 - Douleurs
 - Photophobie
 - Baisse de la vision





Pathologie

- Facteurs de risque:

Sujet jeune	Sujet âgé	A tout âge
Port de lentilles de contact +++	Œil sec	Chirurgie cornéenne
Traumatisme (corps étranger, brûlure)	Anomalies palpébrales	Chirurgie réfractaire
	Pathologie cornéenne chronique	Grefe de cornée
		Immunodépression locale ou générale



Pathologie

- Diagnostic
 - Anamnèse
 - Clinique
 - Peu spécifique
 - Prélèvement
 - Grattage cornéen si indiqué

Flore responsable des kératites bactériennes

	PREVALENCE (%)
GRAM -	Pseudomonas aeruginosa 29,2
	Enterobacteriaceae 12,2
	Divers 10
GRAM +	Staphylococcus aureus 20,1
	Streptococcus 14,6
	Staphylococcus epidermidis 7,2
	Coryne bacterium 6,7

Liesegang T.J., Spectrum of microbial keratitis in South Florida. Am Journal of Ophth., 1980, 90,1,38-47

Particularités microbiologiques

- Porteurs de lentilles de contacts

- BGN : *Pseudomonas aeruginosa*
- Recommandations Afssaps 2006
- Education et information +++



- Nourrissons et syndrome

« otite-conjonctivite » chez l'enfant

- Germes sphère ORL : streptocoques et *Haemophilus influenzae*

Sensibilité des principaux germes rencontrés dans les kératites bactériennes

Germe	C1G	Aminoside	Carboxypénicilline	Vancomycine	Ciprofloxacin
Staph					
Méti S	+	+	-	+	+
Méti R	-	+/-	-	+	-
S Pneumoniae					
Péni S	+	-	+/-	+	-
Péni R	-	-	-	+	-
Entérocoques	-	-	- (fascium) ou +/- (faecalis)	+	-
Pseudomonas	-	Genta- / tobra +	+	-	+ (10-25% R)

Pénétration des AB dans l'humeur aqueuse et le vitré après administration systémique

MOLECULE		COMPARTIMENT		COMMENTAIRE
		HUMEUR AQUEUSE	CORPS VITRE	
βlactamine	Amoxicilline	-	-	Faible liaison
	Ticarcilline	+/-	-	
	Céfazoline	+	+	
	Céfotaxime	++++	+	
	Ceftazidime	++	++	
	Imipénem	+++	++	
Aminosides	Gentamicine	-	-	
Fluoroquinolones	Ofloxacin	+++	++	Adm orale possible
	Ciprofloxacine	+++	++	
	Norfloxacine	+++	+	
Glycopeptides	Vancomycine	-	-	
Phosphoniques	Fosfomycine	+++	++	
Phénicolés	Chloramphénicol	+	+	Effets indésirables
Cyclines	Oxytétracycline	-	-	
Rifampicine		+++	+++	Adm orale possible

Principales formes ophtalmiques antibiotiques disponibles

Principe actif	Libellé commercial	Forme	Bactéries sensibles	Indications
A Fusidique	<u>FUCITHALMIC</u> ®	Gel ophtalmique	Cocci Gram + et -	Conjonctivites et kératites sensibles Post-chirurgie
Néomycine (+polymyxine) Tobramycine	<u>CEBEMYXINE</u> ® <u>TOBREX ALCON</u> ®	Collyre et gel ophtalmique Collyre et pommade ophtalmique	Cocci Gram+ et Gram-, entérobactéries, <i>Haemophilus, Pseudomonas</i>	Conjonctivites et kératites sensibles Post-chirurgie
Azithromycine	<u>AZYTER</u> ®	Collyre	<i>Haemophilus, Propionibacterium, Chlamydiae</i> , cocci Gram +, gonocoque, <i>Pseudomonas</i> (résistance++)	Conjonctivites Post-chirurgie
Ofloxacin Norfloxacin Ciprofloxacin	<u>EXOCINE</u> ® <u>CHIBROXINE</u> ® <u>CILOXAN ALCON 0,3%</u> ®	Collyre Collyre Collyre et pommade ophtalmique	Cocci Gram+ et Gram-, entérobactérie, <i>Haemophilus, Pseudomonas</i>	Conjonctivites et kératites sensibles Post-chirurgie
Rifamycine	<u>RIFAMYCINE</u> ®	Collyre et pommade ophtalmique	Cocci Gram+ et Gram-, <i>Pseudomonas, Proteus</i>	Conjonctivites et kératites sensibles Post-chirurgie



Traitement

- Consultation ophtalmologique en **urgence**
- Hospitalisation
 - Pas de critère de gravité, ni signe de co-infection
 - ATB locale probabiliste, suivi ambulatoire
 - Critère de gravité et/ou co-infection
 - Traitement renforcé avec PEC hospitalière



Traitement

- Ajustement selon ATBgramme
- Pas de corticoïdes
- Retrait des lentilles



Posologies des collyres

- Conjonctivites
 - 1 goutte 3 à 8 fois /jour
- Kératites / abcès cornéen
 - 1 instillation toutes les 5min pendant 30min puis toutes les heures jour ET nuit pendant 48 à 72h
 - Durée de traitement de 2 à 4 semaines

En résumé

- Collyres existants
 - Faible concentration
 - Ne couvre pas tous les germes
 - Problème respect du rythme d'administration : échec quasi systématique en ambulatoire



Nécessité de préparations hospitalières ou magistrales plus concentrées



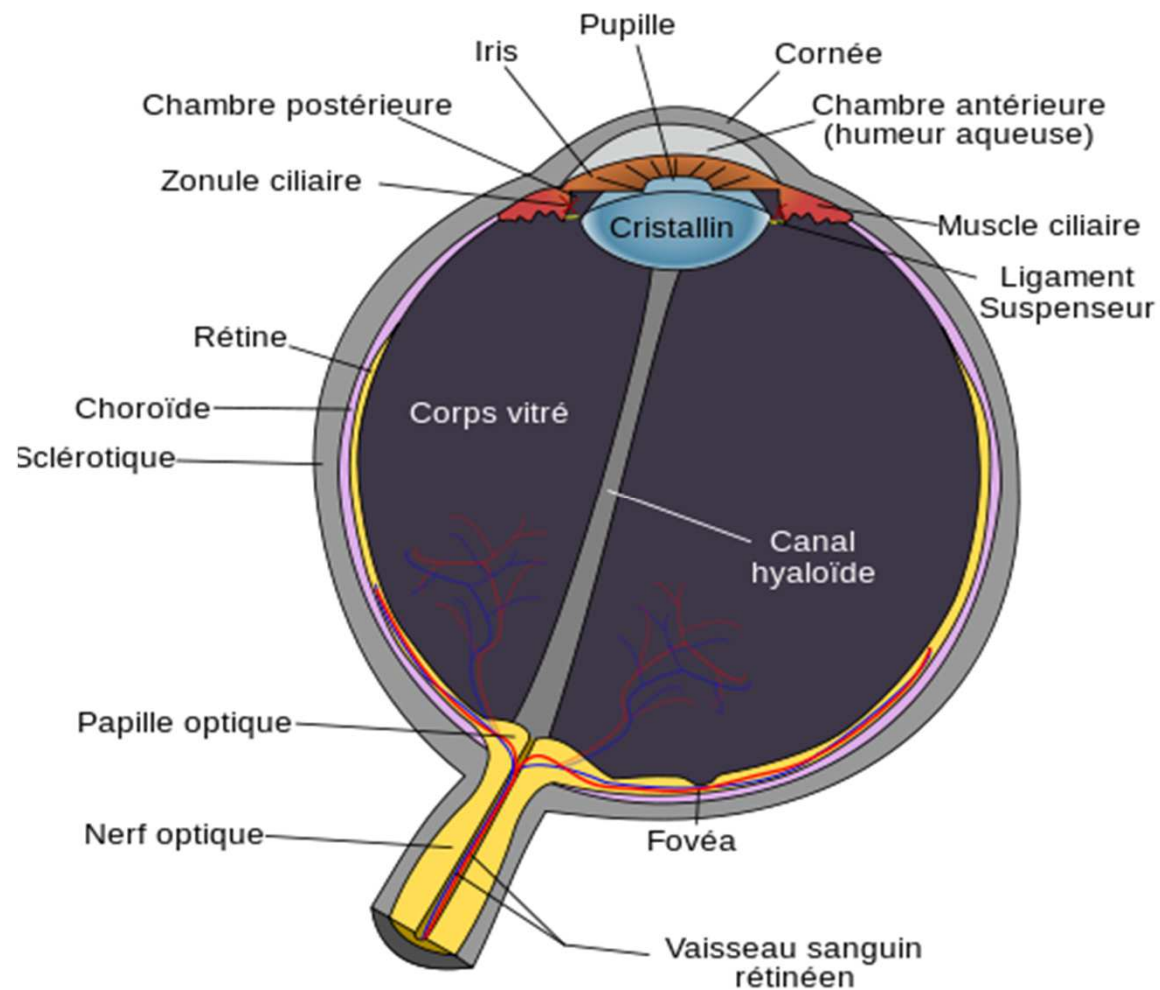
Evolution

- Surveillance
 - Infection
 - Inflammation
 - Cicatrisation
- Amélioration dans les 24-48 heures
 - Sinon:
 - Persistance agent initial ou autre agent?
 - Toxicité locale des collyre renforcés?
 - Retard de cicatrisation
- Bon pronostic



Fabrication des collyres

Particularités de la voie ophtalmique

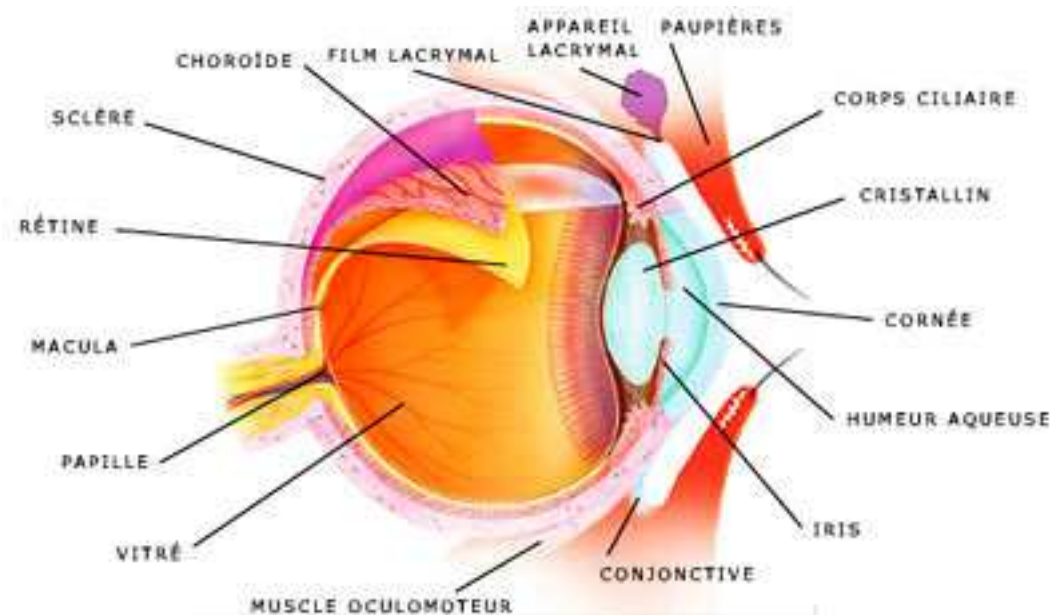


Particularités de la voie ophtalmique

- Contrainte anatomique
 - Surface de contact limitée
- Contrainte physico-chimique
 - Composition des enveloppes (hydrophile pour la cornée \neq lipophile pour le corps vitré)
 - Echange entre humeur aqueuse et corps vitré lente : 0,5mL/24h
- BIODISPONIBILITÉ FAIBLE

Voies d'administration

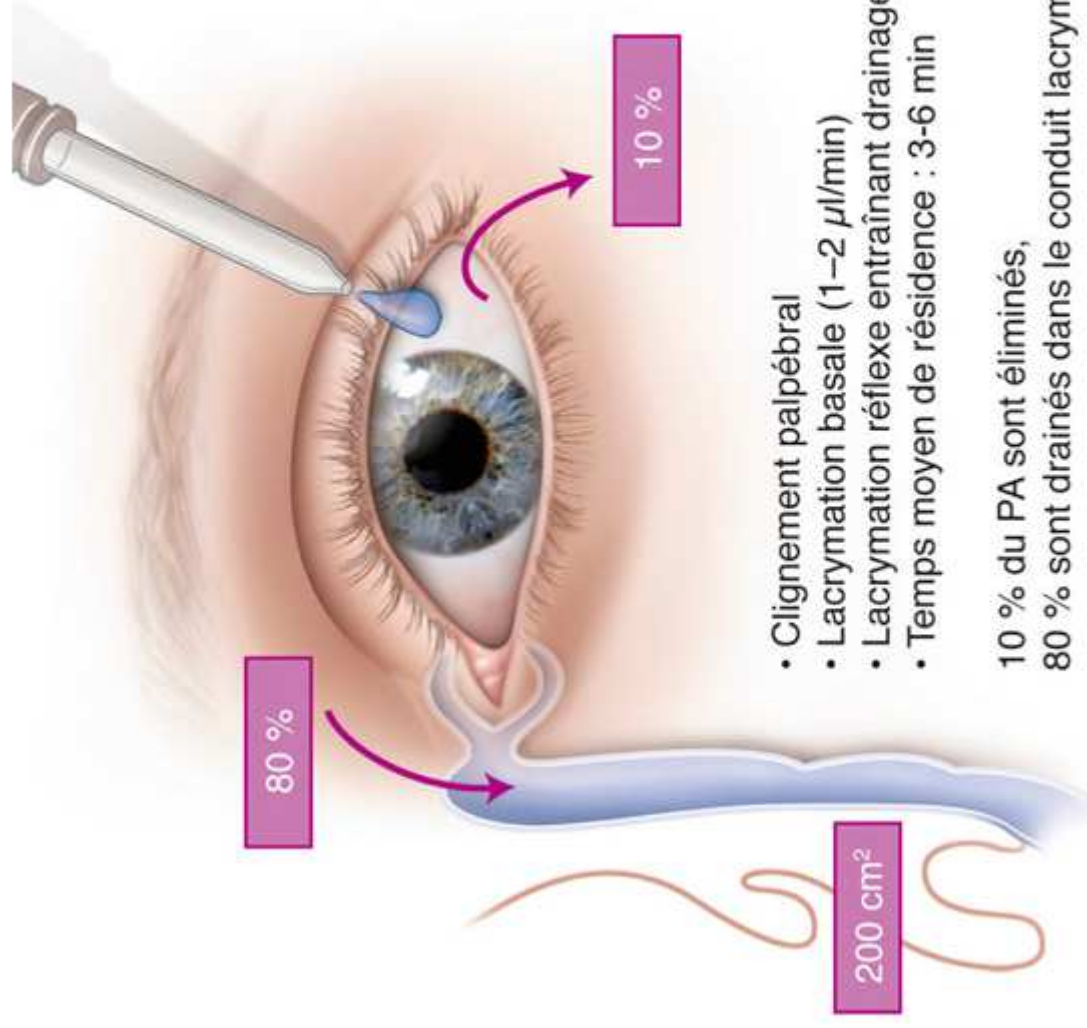
- Voies d'administration
 - Application locale = topique
 - Administration périoculaire = sous-conjonctivale
 - Administration intraoculaire = intracaméculaire et intravitréen



Voie topique = les collyres

- Devenir d'1 goutte de collyre (30 à 50 μ L)
 - Dilution dans le film lacrymal puis répartition sur surface oculaire avec cornée et conjonctive:
 - Drainage naso-lacrymal
 - Absorption ou fixation aux protéines lacrymales






- Clignement palpébral
- Lacrymation basale (1–2 $\mu\text{l}/\text{min}$)
- Lacrymation réflexe entraînant drainage et dilution
- Temps moyen de résidence : 3–6 min

10 % du PA sont éliminés,

80 % sont drainés dans le conduit lacrymonasal

Administration en pratique

- Asepsie des mains avant utilisation
 - Vérifier absence de lentilles
 - Ne pas toucher l'œil
 - Injecter au niveau du cul de sac conjonctival (regard vers le haut)
- 
- Instiller à distance de l'angle interne
 - Respecter un délai de 15 minutes entre l'application de 2 collyres



Intérêts et limites de la forme collyre

- **Intérêts :**

- Voie non invasive
- Limitation de l'exposition systémique
- Limitation du risque d'effets indésirables

- **Limites :**

- Volume cul de sac conjonctival : 20μl
- Taille d'une goutte : 40-50μl
- Renouvellement volume lacrymal toutes les 2 à 5 min
- Concentration du PA : 35 à 75% de la concentration initiale
 - Intérêt d'utilisation antibiotique concentration dépendant
- Réflexe palpébral



Problématique galénique

- Stérile
- Caractère lipophile et hydrophile de la molécule
- Osmolalité : 160 à 670 mOsm/L
- pH : proche de 7 (de 3,5 à 10,5)
- Concentration : la plus élevée possible (>>CMI90)
- Formulation
 - Dilution
 - NaCl 0,9%, G5%, EPPI, BSS (Balanced Salt Solution)
 - Conservateurs
 - Selon conditionnement



Problématique de fabrication

- Préparation stérile :
 - Bonnes Pratiques de Préparation (Afssaps 2007)
 - Fabrication en zone d'atmosphère contrôlée (ZAC)
 - Classe A (préparation et remplissage aseptiques)
 - Isolateur stérile dédié aux préparations hors chimiothérapie
 - Hotte à flux d'air laminaire

Atmosphère contrôlée (1)

	Repos		Activité	
	Particules / m3			
	0.5 μ	5 μ	0.5 μ	5 μ
A	3 500	0	3 500	0
B	3 500	0	350 000	2 000
C	350 000	2 000	3 500 000	20 000
D	3 500 000	20 000	ND	ND

Atmosphère contrôlée (2)

	Air Ufc/m3	Pétri Ufc/4h	Gélose Ufc/plaque	Empreinte Ufc/gant
	Contamination microbiologique			
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	ND
D	200	100	50	ND

Problématique de fabrication

- Locaux adaptés
 - À l'activité et au matériel
 - Isotechnie : classe D
 - Hotte à flux d'air laminaire : classe B
- Maîtrise du circuit +++
 - Formation du personnel
 - Système qualité
 - Fiches de fabrication



Contrôles

- Contrôles (Ph.Eur)
 - Organoleptiques
 - Limpidité, couleur
 - Physicochimiques
 - Osmolarité
 - pH
 - Essai de teneur
 - Microbiologiques
 - Stérilité
 - Autres
 - Volume, étiquetage, adéquation prescription, traçabilité
- Qualification du processus au départ



Dénomination : VANCOMYCINE collyre 25 mg/ml (PREP.HOSPITALIERE)

Date : ____/____/____

N° ordonnancier : _____

Préparateur : _____

COLLER ETIQUETTE

"VANCOMYC " (PM)

FABRICATION DANS L'ISOLATEUR SPECIFIQUE DEL'UPCO

Formule unitaire

Produits	Quantité	Voie	Conditionnement
Vancomycine inj	250 mg	oculaire	Flacon collyre plastique
NaCl 0.9 %	qsp 10 ml		10 ml stérile

Série : 5 flacons

Produits	Quantités	Lot	Pérémpion
Vancomycine 250 mg	5 flacons		
NaCl 0.9 %	50 ml		

Matériel nécessaire : 5 flacons Vancomycine 250 mg inj, 1 poche NaCl 0.9 % 50 ml, 1 seringue 50 ml, 1 aiguille rose, 5 flacons collyres plastique 10 ml stérile.

Mode opératoire :

A l'aide d'une seringue 50 ml munie d'une aiguille rose, prélever 50 ml de NaCl 0.9 %.
Injecter 10 ml par flacon de Vancomycine, puis agiter.
Prélever 10 ml de la solution obtenue par flacon et verser dans les flacons collyres plastiques. Garder environ 2 ml de solution dans un flacon pour échantillonnage.
Sortir les flacons en gaine stérile. Etiqueter et mettre chaque flacon dans un sachet Minigrip PM

Date de pérémpion et conservation : 15 jours, à + 4°C Date : _____
Liste I

Echantillon enregistré par :

Contrôles :

Contrôle des produits (numéro de lot)	<input type="checkbox"/> Conforme	<input type="checkbox"/> Non conforme
Contrôle inscription ordonnancier	<input type="checkbox"/> Conforme	<input type="checkbox"/> Non conforme
Contrôle des tickets de pesés	<input type="checkbox"/> Conforme	<input type="checkbox"/> Non conforme X Non applicable
Aspect	<input type="checkbox"/> Conforme	<input type="checkbox"/> Non conforme
Etiquette	<input type="checkbox"/> Conforme	<input type="checkbox"/> Non conforme
Pérémpion	<input type="checkbox"/> Conforme	<input type="checkbox"/> Non conforme
Conditionnement	<input type="checkbox"/> Conforme	<input type="checkbox"/> Non conforme
DEROGATION : <input type="checkbox"/>		DESTRUCTION : <input type="checkbox"/>
CONTROLE PAR :		

LIBERATION DE LA PREPARATION : ☐ OUI ☐ NON PAR : DATE :

Réglementation



- Préparation hospitalière (PH) et préparation magistrale (PM)
 - CSP (article L5121-5)
 - Fabrication par PUI selon Pharmacopée
 - En l'absence de spécialité pharmaceutique avec AMM ou ATU
 - Activité optionnelle pour les PH: autorisation par Préfet
 - Déclaration obligatoire à l'ANSM depuis 2004 (arrêté du 29/03/2011) pour les PH
 - Sous traitance PH (décret n°2000-1316 du 26/12/2000) et PM (décret n°2007-1428 du 03/10/2007)



Collyres renforcés



Les collyres fortifiés ou renforcés

- Définition:
 - Collyre plus concentré en substance active que les préparations commerciales
- Indications:
 - Kératites bactériennes graves - Urgence thérapeutique
- Principe:
 - Obtenir concentrations efficaces $>$ CMI et $<$ aux concentrations toxiques avec temps de contact maximal
- Fabrication :
 - Dilution à partir d'un antibiotique à usage parentéral



Choix des molécules

- Choix des molécules pour la fabrication des collyres fortifiés selon :
 - la littérature
 - la stabilité
 - la sensibilité des germes les + fréquents
 - le risque de sélection de mutants résistants
 - les risques toxiques locaux
 - les risques toxiques généraux
- Pb d'isolement des germes :
 - Association pour couvrir les différents spectres des germes responsables



Toxicité des collyres fortifiés

- La toxicité dépend de la concentration et de la nature du produit
 - Aminosides: toxicité cornéenne allant jusqu'à une nécrose conjonctivale
 - Glycopeptides : retard de cicatrisation
- En pratique :
 - espacer les administrations au bout de 24 à 48 heures
 - prendre le relais par des préparations classiques dès que possible.

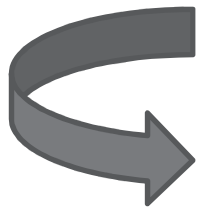
Concentration et conservation des collyres fortifiés

Antibiotique	Concentration	Solvant	Conservation à +4°C
Amikacine	25-50mg/ml	NaCl 0,9%	30 – 60 jours
Ceftazidime	50 mg/ml	NaCl 0,9%	10j
Colimycine	125 000 UI/ml	NaCl 0,9%	3j
Erythromycine	5 mg/ml	BSS	15j
Fosfomycine	20 mg/ml	EPPI	3j
Gentamicine	13,6 -15 mg/ml	NaCl 0,9%	30j
Ticarcilline	6 mg/ml	NaCl 0,9%	30j
Vancomycine	50 mg/ml	EPPI	30j

Dossier du CNHIM « *Préparations hospitalières ophtalmiques: fabrications et utilisations thérapeutiques* » - Février 2012

Détermination des stabilités des collyres fortifiés

- Données de la littérature
- Pratiques d'autres centres (CH des Quinze-vingt)
- Absence de contamination bactériologique dans le temps
- Dosage de l'activité antibiotique dans le temps



Détermination de la concentration et de la
péremption des collyres



Demande de collyre?

- Plan d'expérience
 - Paramètres à tester:
 - Période de stabilité attendue
 - Diluant
 - Contenant
 - Conditions de conservation
 - Contrôles (selon Pharmacopée) :
 - Stabilité physico-chimique
 - Stabilité microbiologique
 - Teneur en PA



Posologies des collyres fortifiés

- **Traitement de charge :**
 - 1 goutte par heure pendant 24 à 48 heures
- **Traitement d'entretien :**
 - 1 goutte 6 à 8 fois par jour pendant 1 semaine à 3 semaines
- **OBSERVANCE+++**
 - Hospitalisation

Statut des collyres fortifiés

- 2 Possibilités :

- Préparations magistrales
- Préparations hospitalières : Article L 5121-1-2

« Une préparation hospitalière est tout médicament,

- à l'exception des produits de thérapies génique ou cellulaire,
- préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L.5121-5,
- en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée,
- dans une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé, ou dans l'établissement pharmaceutique de cet établissement de santé autorisé en application de l'article L.5124-9 ».

- Choix du CHRU : préparations hospitalières pour répondre à l'urgence (CGV toujours en stock)



Expérience du CHRU

Choix des collyres au CHRU

- Nécessité couverture Gram+ et Gram- pour kératites graves
- Collaboration avec le service d'ophtalmologie du CHRU :
 - Ceftazidime 20 mg/ml
 - Gentamicine 14 mg/ml
(1,4% versus 0,3% commercialisé)
 - Vancomycine 25 mg/ml
- Toujours en stock

Collyres « CGV »



Concentration et conservation des collyres fortifiés à la pharmacie du CHRU de Besançon

Collyre	Concentration	Conservation
Ceftazidime	20mg/ml	28 jours à +4°C
Gentamicine	14mg/ml	2 mois à +4°C
Vancomycine	25mg/ml	28 jours à +4°C

Conservation des collyres

Stockage des collyres au réfrigérateur



- Retirer les collyres de la pochette isotherme
- Stocker immédiatement au réfrigérateur
 - Ne pas stocker dans la porte du réfrigérateur ou le bac à légumes
 - Ne pas stocker dans le compartiment congélateur ou contre la paroi du fond du réfrigérateur
- Pour le transport utiliser une pochette isotherme et le mettre au plus vite au réfrigérateur



Stockage des collyres à température ambiante

- Stocker à température ambiante
 - Stocker hors de portée des enfants
 - Eviter l'humidité et la proximité d'une source de chaleur (radiateurs, fenêtre avec soleil...)
- Pour le transport en cas de fortes chaleurs, utiliser une pochette isotherme et ne pas laisser le collyre dans une voiture exposée en plein soleil



Mes collyres



Certains médicaments prescrits pour une utilisation à domicile, ne sont pas disponibles dans les pharmacies de ville.

La pharmacie de l'hôpital en assure la dispensation.



Horaires d'ouverture au public :
lundi > vendredi : 9h00 - 13h00 & 14h00 - 17h30
samedi : 9h00 - 12h00.

Tél. 03 70 63 22 90

Fax : 03 70 63 23 90











En dehors de ces horaires et en cas d'urgence, vous pouvez faire appel au service de garde à l'aide de l'interphone à disposition, à l'entrée du service.



L'unité Rétrocession de la pharmacie du CHU de Besançon est certifiée ISO 9001:2015

Conservation des collyres

Température de conservation	Collyre	Durée de conservation	Posologie	
<p>Entre +2 et +8 °C</p> 	Ceftazidime 20 mg/mL	7 jours après ouverture	
	Gentamicine 14 mg/mL	28 jours après ouverture	
	Vancomycine 25 mg/mL	28 jours après ouverture	
	Voriconazole 10 mg/mL	7 jours après ouverture	
	Voriconazole 20 mg/mL	7 jours après ouverture	
	Bevacizumab 5 mg/mL	28 jours après ouverture	
Inférieure à +25 °C (Température ambiante)	Ciclosporine 2%	28 jours après ouverture	

Production des collyres en série (PH) au CHRU Besançon

Collyre	Production 2013	Production 2014	Production 2015
Ticarcilline	170	175	50
Gentamycine	110	125	110
Vancomycine	200	225	186
Ciclosporine	300	600	555
Bevacizumab	0	0	60

Autres collyres (PM)

- **Collyres anti-infectieux :**
 - Antifongiques
 - Collyre à l'amphotéricine B (stab 8j): 2,5 et 5 mg/ml
 - Collyre au voriconazole (stab 8j): 20 et 10 mg/ml
 - Antiamibiens
 - Collyre à la chlorhexidine (stab 7j)
 - Collyre au PHMB (stab 15j)

Autres collyres (PM)

- **Collyres antitumoraux**
 - Collyre à la Mitomycine (stab 8j)
 - Collyre à l'Interféron (stab 28j)
- **Collyre anti-dépôt cornéen**
 - Collyre à l'EDTA (stab 30j)
- **Collyre à l'insuline**



Sous-traitance au CHRU

- Convention signée avec 10 établissements de Franche-Comté
- 40 % de la production annuelle des collyres
- Préparations:
 - Collyres +++
 - Autres:
 - Gélules
 - Solutions



En bref..

- Collyres fortifiés = gold standard des kératites bactériennes
 - Concentrations élevées
 - Bi ou trithérapie possible
- Stock minimal d'urgence
 - Production par la PUI
 - Sous-traitance