




Pharmacotechnie: spécificité de la voie ophtalmique

Le point de vue du pharmacien

Sophie PERRIN

Pharmacien Assistant Spécialiste

UPCO – Pôle pharmaceutique

- 
- Contexte
 - Kératites infectieuses
 - Fabrication des collyres
 - Spécificités des collyres renforcés
 - Expérience au CHRU 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, fond d'œil pour les NN, ...



Focus sur les kératites infectieuses



Pathologie

- Infection de la cornée suite à un traumatisme
- Origine bactérienne, virale ou fongique
- Symptomatologie
 - Prurit
 - Larmoiement
 - Douleurs
 - Rougeur
 - Photophobie

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* ++
- 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	CIG	Aminoside	Carboxypénicilline	Vancomycine	Ciprofloxacine
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
Gentamycine Néomycine (+polymycine) Tobramycine	<u>GENTALLINE</u> ® <u>CEBEMYXINE</u> ® <u>TOBREX ALCON</u> ®	Collyre 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
- Traitement immédiat:
 - Hospitalisation
 - Antibiothérapie probabiliste: topique +/- forme systémique
 - Ajustement selon ATBgramme
 - Pas de corticoïdes

Posologies des collyres

- Conjonctivites
 - 2 premiers jours : 1 à 2 gouttes toutes les 2 heures puis pommade la nuit
 - Autres jours : toutes les 4 heures
- Kératites / abcès cornéen
 - 1^{ier} jour : 2 gouttes toutes les 15 mn pendant les 6 1^{ières} heures puis toutes les 30 mn nuit comprise
 - 2^{ième} jour : 2 gouttes toutes les heures
 - 3^{ième} au 14^{ième} jour : 2 gouttes toutes les 4 h

En résumé

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

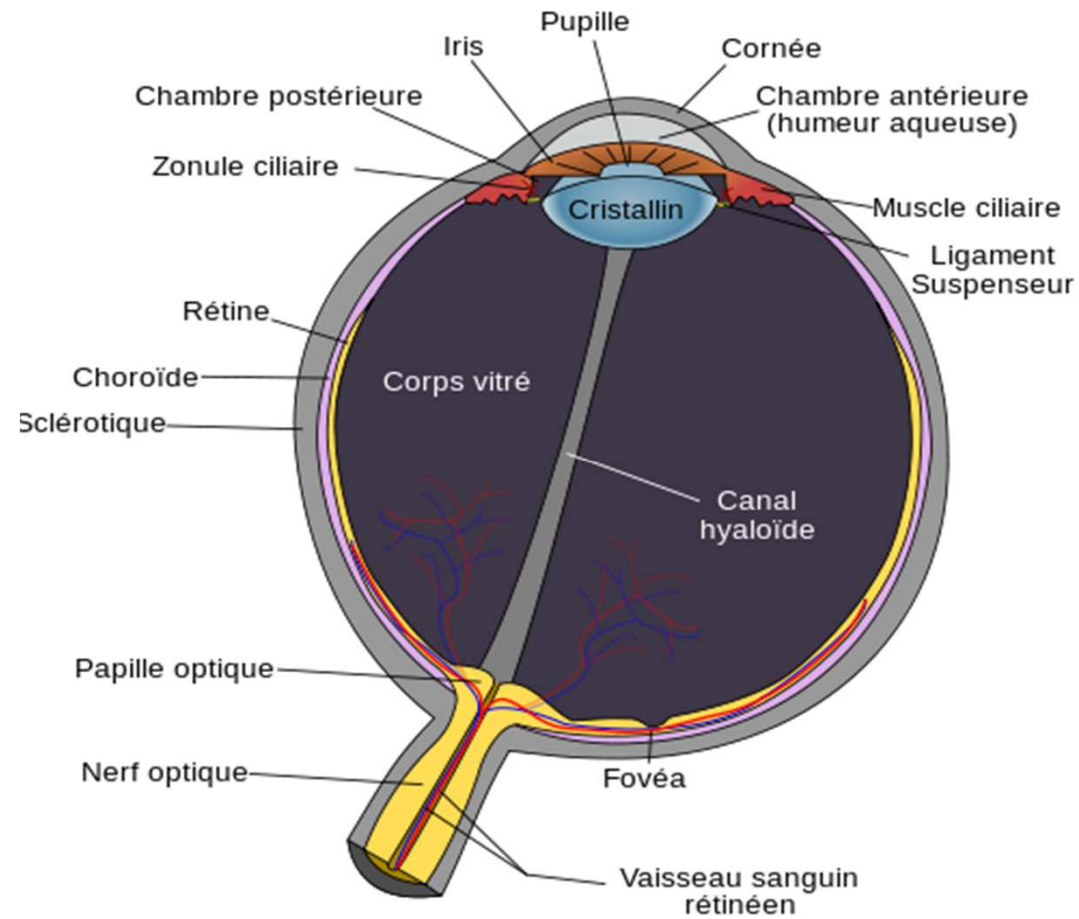


Nécessité de préparations hospitalières plus concentrées afin de répondre aux besoins



Fabrication des collyres

Particularités de la voie ophtalmique

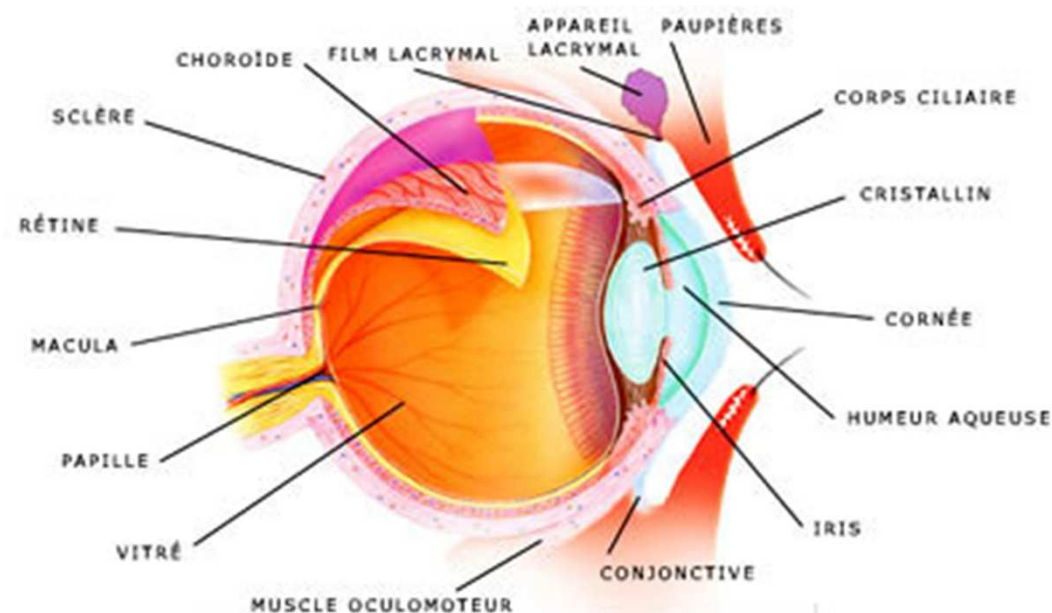


Particularités de la voie ophtalmique

- 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 = intracamérulaire 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: majeure partie perdue en 30 sec à 2 min
 - Absorption ou fixation aux protéines lacrymales



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 : 20 μ l
- Taille d'une goutte : 40-50 μ l
- 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

} Perte de 20 μ l



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)



Problématique de fabrication

- Préparation stérile :
 - Bonnes Pratiques de Préparation
 - 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
 - Organoleptiques
 - Limpidité, couleur
 - Physicochimique
 - Osmolarité
 - pH
 - Essai de teneur
 - Microbiologiques
 - Stérilité
 - Autres
 - Volume, étiquetage, adéquation prescription, traçabilité
- Qualification du processus au départ



Dénomination : **VANCOMYCINE collyre 25 mg/ml(Prép.Hosp.)**

Date : ____/____/____

N° ordonnancier : _____

Préparateur : _____

COLLER ETIQUETTE

“ VANCOMYC ” (rouge PM)

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	Péremption
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 échantillothèque.

Sortir les flacons en gaine stérile. Etiqueter et mettre chaque flacon dans un sachet Minigrip PM

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

Signature Préparateur :

Echantillon enregistré par :

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

CONTROLE PAR :

LIBERATION DE LA PREPARATION :

OUI

NON

PAR :

DATE :

Réglementation



- Préparation hospitalière et préparation magistrale
 - CSP (article L5121-5)
 - Fabrication par PUI selon Pharmacopée
 - En l'absence de spécialité pharmaceutique avec AMM ou ATU
 - Déclaration obligatoire à l'ANSM depuis 2004 (arrêté du 29/03/2011)
 - 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 $<$ 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.

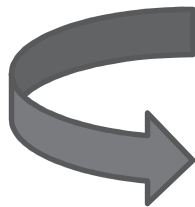
Concentration et conservation des collyres fortifiés

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 (TGV toujours en stock)



Expérience du CHRU

Choix des collyres au CHRU

- Nécessité couverture Gram+ et Gram-
 - Collaboration avec le service d'ophtalmologie du CHRU :
 - Ticarcilline 6 mg/ml
 - Gentamicine 14 mg/ml
(1,4% versus 0,3% dans le commerce)
 - Vancomycine 25 mg/ml
- Appelés « *collyres TGV* »
- Infection fongique
 - Amphotéricine 2,5 mg/ml et 5 mg/ml
 - Voriconazole 20 mg/ml et 10 mg/ml
 - Ketoconazole 20 mg/ml (quasi plus utilisé)

Production des collyres en série (PH) au CHRU Besançon

Collyre	Production 2011	Production 2012	Production 2013
Ticarcilline	220	175	170
Gentamycine	154	118	110
Vancomycine	264	254	200
Ciclosporine	500	600	300
Voriconazole	10	20	45

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

Collyre	Concentration	Conservation
Ticarcilline	6mg/ml	2 mois à +4 C (99% à J60)
Gentamicine	14mg/ml	2 mois à +4 C (100% à J60)
Vancomycine	25mg/ml	15 jours à +4 C (97,5% à J15)



Autres collyres (PM)

- Collyre anti-infectieux :
 - Collyre à la fungizone (stabilité de 8j)
 - Collyre au voriconazole (stabilité de 8j)
 - Collyre à la chlorhexidine (stabilité de 7j)
- Collyre anti-dépôt cornéen :
 - Collyre à l'EDTA (stabilité de 10j)
- Collyre mydriatique pour NN (avant fond d'œil)
 - Collyre à la phényléphrine (stabilité de 72h)



Sous-traitance au CHRU

- Convention signée avec 9 établissements de la région
- 40 % de la production annuelle des collyres
- Préparations:
 - Collyres +++
 - Autres: microdosages pédiatriques,...



Pour conclure

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