Université Joseph Fourier
GRENOBLE
PHARMACIE

SICD1
Bibliothèques
de l'UJF et de Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : thesebum@ujf-grenoble.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci – La Tronche

Année : 2012 N°

MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE

PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES

Conformément aux dispositions du décret N°90-810 du 10 septembre 1990 tient lieu de

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLOME D'ÉTAT

ETUDE DE FAISABILITE DE PREPARATIONS OPHTALMIQUES AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE GRENOBLE

Par
Melle Roseline MAZET
Née le 27 janvier 1983 à Saint Martin d'Hères (38)

Thèse soutenue publiquement à la faculté de pharmacie de Grenoble *

Le 18 octobre 2012

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Monsieur Denis WOUESSIDJEWE, Professeur Universitaire

Membres :

Monsieur Patrice TROUILLER, Professeur associé et Praticien Hospitalier (Directeur de thèse)
Madame Valérie SAUTOU, Maître de Conférences Universitaire et Praticien Hospitalier
Monsieur Christophe CHIQUET, Professeur Universitaire et Praticien Hospitalier

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

Université Joseph Fourier GRENOBLE

Directeur de l'UFR : **M. Pr. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2011-2012

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (n = 18)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH) (Eméritat)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEWE	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=3)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Roget
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

Dernière mise à jour : 05/09/11 Rédacteur : L.FAURE, Secrétaire du Directeur

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

Université Joseph Fourier GRENOBLE

Directeur de l'UFR : **M. Pr. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2011-2012

MAITRE DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n = 35)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / MCU-PH)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I / MCU-PH)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (GIN / MCU-PH)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Organique (D.P.M)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M)

Dernière mise à jour : 08/09/201124/02/2012

Rédacteur : L.FAURE, Secrétaire du Doyen

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=2)

BUSSER	Benoît	Biochimie (IAB, AHU-Biochimie)
VAN NOOLEN	Laëtitia	Biochimie (HP2, AHU-Biochimie)

ENSEIGNANTS ANGLAIS (n=3)

FITE	Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER	Laurence	professeur Certifié

ATER (n= 6)

BIROS Camille	ATER	Anglais Master ISM (JR)
DEFENDI Frédérica	ATER	Immunologie Médicale (GREPI-TIMC)
EL BAKKALI Abdellatif	ATER	Pharmacie Galénique (Therex/TIMC, La serve)
HENRI Marion	ATER	Physiologie (HP2,LER)
NGO TOM Esther	½ ATER	Pharmacologie (HP2,LER)
REGENT Myriam	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (IAB)

MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=10)

BOUCHET	Audrey	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Biotechnologie (GIN, ESRF)
CAVAREC	Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
FAVIER	Mathieu	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
GRAS	Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Informatique C2i
MELAINE	Feriel	(01-10-2011 au 30-09.2014)	Laboratoire HP2(JR)
NASRALLAH	Chady	(01-10-2011 au 30-09.2014)	Laboratoire HP2(JR)
POULAIN	Laureline	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
THOMAS	Amandine	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Roget
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour : 08/09/201124/02/2012 Rédacteur : L.FAURE, Secrétaire du Doyen

REMERCIEMENTS

Au président du jury et à mon directeur de thèse, pour m'avoir fait confiance et proposé de très beaux projets.

A **Mr le Professeur Denis Wouessidjewe**, vous avez été mon guide bienveillant au cours de mon master 2. Grâce à vous, mon internat a pris un autre sens, une tournure bien plus enrichissante. Merci pour votre confiance, pour vos conseils et votre soutien dans mes projets. Recevez l'expression de toute ma gratitude et de mon profond respect.

A **Mr le Docteur Patrice Trouiller**, ce fut un plaisir de travailler avec vous et un honneur de vous avoir comme directeur de thèse. Recevez l'expression de mes remerciements les plus sincères et de ma profonde estime.

Aux membres du jury, pour avoir accepté de juger ce travail. Veuillez trouvez ici toute ma reconnaissance et le témoignage de ma grande considération.

A **Mme le Docteur Valérie Sautou**, quelle chance pour moi de travailler dans votre laboratoire, de recevoir votre enseignement. Vous m'avez accordé votre confiance et réservé un accueil très sympathique.

A **Mr le Professeur Christophe Chiquet**, je vous remercie pour votre aimable présence dans ce jury et j'espère que ce travail répondra à vos attentes et ouvrira sur une longue collaboration.

A **Marie-Dominique Desruet**, votre rencontre a été déterminante dans mon internat. Vous m'avez proposé ce très joli travail et sur vos conseils, j'ai cheminé du DESC de radiopharmacie au master de recherche. Toujours avec beaucoup de bienveillance, vous m'avez poussé à me dépasser… Je ne sais comment vous remercier.

A **toute l'équipe de médecine nucléaire du CHU de Grenoble**, médecins, pharmaciens, internes, manipulateurs, secrétaires, aides-soignants et, plus particulièrement aux préparateurs Olivier, Gaëlle, Caro, Estelle et Laure pour ces deux semestres passés à vos cotés, votre accueil et votre bonne humeur.

A **toute l'équipe de la pharmacie du CHS de Saint-Egrève**, pharmaciens, et préparateurs pour ce très bon semestre passé ensemble, votre accueil et le soutien que vous n'avez pas cessé de me manifester.

A **toute l'équipe de la pharmacie du CHU de Grenoble**, pharmaciens, internes et préparateurs pour ces enrichissantes et agréables années passées à vos côtés.

A toute l'équipe de la pharmacie du CHU de Clermont-Ferrand, pour votre accueil, votre écoute, votre expertise et vos sourires.

Aux équipes du Département de Pharmacochimie Moléculaire de l'UJF de Grenoble; pour votre accueil, votre dynamisme, votre efficacité et votre bonne humeur, pour la confiance que vous m'avez accordée, le projet que vous m'avez confiés. En particulier, à **Annabelle Gèze**, quelle joie de travailler avec vous ! Un grand merci pour tout ce que vous m'avez transmis en si peu de temps, pour votre disponibilité et vos encouragements. Puisse notre collaboration se poursuivre par ma thèse de sciences.

A toutes les belles rencontres grenobloises et clermontoises que l'internat m'a permis de faire : internes, pharmaciens, médecins, chercheurs, préparateurs, aide préparateurs, infirmières, aides-soignants, cadre, techniciens…et en particulier à Cindy, Nadia, Anne, Charlotte, Tu, Elodie, Camille, Nathalie, Valérie, Elodie, Mayline, Emilie, Soph, Caro, Marion L, Marion D, Prupru, Marjo, Amélie, Paméla, Amel, Josias, Ouafa, Mattéo, Salomé, Daniel, Sania, Luc, Delphine et surtout à Stéphanie pour ta relecture qui m'a été si précieuse.

A mes parents, pour la liberté et la confiance que vous m'avez accordées. Je vous remercie énormément pour votre soutien inaltérable et votre incommensurable patience. Trouvez en ce travail, le témoignage de ma profonde reconnaissance et de tout l'amour que je vous porte. Ce travail est pour vous.

A mes frères, Bruno et Philippe, ainsi qu'à mes belles-sœurs, Anne et Emilie, pour leur soutien et leurs encouragements sans failles.

A mes amis Marion et Franck, Agathe, Nadia et Anouar, Julie et Alexis, Anne et Sylvain, Nina, Elsa et Benoît, Manu, Walter, Tom et Vilay, Alexandre et Leslie, Chloé et Vincent, Pierrot et Nath, Audrey et Brice, … pour votre soutien, votre amitié et les bons moments passés ensemble.

A Maxim, mon filleul, Agathe et Hugues, mes neveux, pour vos sourires et vos beaux dessins.

A Stéphane, pour ton soutien si précieux, tes sourires, ton amour et surtout l'immense bonheur que tu m'apportes tous les jours.

TABLE DES MATIERES

INDEX DES FIGURES 10
INDEX DES TABLEAUX 10
TABLES DES ANNEXES 11
GLOSSAIRE : 12
ABBREVIATIONS 13
INTRODUCTION : 14
PARTIE I : GENERALITES SUR LES PREPARATIONS OPHTALMIQUES 16
1. DEFINITION DES PREPARATIONS POUR LA VOIE OPHTALMIQUE 16
2. QUALITES REQUISES 17
2.1 La stérilité 18
2.2 La limpidité 19
2.3 L'isotonie 19
2.4 Le pH 20
2.5 La viscosité 20
3. PREPARATION DES FORMES OPHTALMIQUES 21
4. RATIONNEL DE LA PREPARATION DE FORMES OPHTALMIQUES 22
PARTIE II: ETUDE DE FAISABILITE 25
1. CHOIX DES CRITERES DE L'ETUDE DE FAISABILITE 25
1.1 La formulation 26
1.2 Le conditionnement 30
1.3 Les contrôles 31
1.4 La stabilité 35
2. CHOIX DES PRINCIPES ACTIFS 36
2.1 Collyre de phényléphrine 2,5% 38
2.2 Collyres anti-infectieux 42
3. CRITERES DECISIONNELS 51
PARTIE III: RESULTATS DES ETUDES DE FAISABILITE REALISEES POUR SIX COLLYRES ET DISCUSSION 53
1. LE COLLYRE DE PHENYLEPHRINE 53
2. LES COLLYRES ANTI-INFECTIEUX 57
2.1 Les collyres de ticarcilline, gentamicine et vancomycine 57
2.2 Le collyre d'amphotéricine B 61
2.3 Le collyre de PHMB 62
CONCLUSION : 68
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 70
ANNEXES : 78

INDEX DES FIGURES

Figure 1 : Schéma de l'œil en coupe avec différentes voies d'administration ophtalmiques. **17**

Figure 2 : Evolution du nombre de préparation collyres utilisés entre 2009 et 2011..... **23**

Figure 3 : Logigramme décisionnel concernant la faisabilité d'une préparation..... **52**

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1 : Collyres antibiotiques réalisés par les PUI de l'Hôpital E. Herriot, du CHU de Clermont-Ferrand, du CHNO et des Hôpitaux Universitaires de Genève **37**

Tableau 2 : Collyres antifongiques réalisés par les PUI de l'Hôpital E. Herriot, du CHU de Clermont-Ferrand, du CHNO et des Hôpitaux Universitaires de Genève **37**

Tableau 3 : Collyres antiamibiens réalisés par les PUI de l'Hôpital E. Herriot, du CHU de Clermont-Ferrand, du CHNO et des Hôpitaux Universitaires de Genève **37**

Tableau 4 : Solutions ophtalmiques injectables anti-infectieuses réalisées par les PUI de l'Hôpital E. Herriot, du CHU de Clermont-Ferrand, du CHNO et des Hôpitaux Universitaires de Genève..... **38**

Tableau 5 : Les différents antibiotiques topiques commercialisés en France et leur spectre d'activité..... **45**

Tableau 6 : Spectres d'activité des différents antifongiques disponibles en France..... **48**

Tableau 7 : Spectres d'activité des différentes molécules utilisées dans le traitement des kératites amibiennes **50**

Tableau 8 : Composition qualitative de différents collyres de phényléphrine commercialisés ou préparés en France ou aux USA..... **56**

Tableau 9 : Composition des différentes spécialités commerciales contenant de la gentamicine **60**

Tableau 10 : Comparaison de l'osmolalité et du pH des collyres de vancomycine 50 mg/mL selon leur solvant de reconstitution..... **61**

Tableau 11 : Composition qualitative de différents collyres de PHMB 0,02% préparés en France ou commercialisés en Allemagne et origine des principes actifs **65**

TABLES DES ANNEXES

Annexe 1 : Formulaire Etude de faisabilité des préparations ophtalmiques..... **78**

Annexe 2 : Formulaire Etude de faisabilité du collyre de phényléphrine 2,5% **82**

Annexe 3 : Formulaire Etude de faisabilité du collyre de ticarcilline 6mg/mL **104**

Annexe 4 : Formulaire Etude de faisabilité du collyre de gentamicine 15mg/mL **113**

Annexe 5 : Formulaire Etude de faisabilité du collyre de vancomycine 50mg/mL **126**

Annexe 6 : Formulaire Etude de faisabilité du collyre d'amphotéricine B 2,5mg/mL **138**

Annexe 7 : Formulaire Etude de faisabilité du collyre de PHMB 0,2mg/mL **151**

GLOSSAIRE :

Préparation hospitalière : 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 du CSP, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée dans une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé, ou par l'établissement pharmaceutique de cet établissement de santé autorisé en application de l'article L. 5124-9 du CSP. Les préparations hospitalières sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients par une pharmacie à usage intérieur dudit établissement. Elles font l'objet d'une déclaration auprès de Agence Nationale de Sécurité du Médicament et de produits de santé dans des conditions définies par arrêté du ministre chargé de la santé.

Préparation magistrale : Tout médicament préparé extemporanément au vu de la prescription destinée à un malade déterminé soit, dans la pharmacie dispensatrice, soit, par sous-traitance, activité soumise à une autorisation préalable et dont les conditions sont définies par décret.

Rétrocession : Vente aux patients ambulatoires de certains médicaments achetés par l'établissement de santé.

ABBREVIATIONS

AFSSaPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et de produits de santé

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BPP : Bonnes Pratiques de Préparation

CHNO : Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie

CHU : Centre hospitalier Universitaire

CV : Coefficient de Variation

EPPI : Eau pour Préparation Injectable

HFAL : Hotte à Flux d'Air Laminaire

PCR : Réaction en chaîne par polymérase

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

ROP : Rétinopathie du Prématuré

TGV : Ticarcilline-Gentamicine-Vancomycine

URCC : Unité de reconstitution des Chimiothérapies Cytotoxiques

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlé

INTRODUCTION :

La réalisation des préparations ophtalmiques au sein du CHU de Grenoble a pour objectif la mise à disposition de traitements des affections oculaires pour les patients hospitalisés et ambulatoires. En effet, bien que l'industrie pharmaceutique ait développé de nombreuses spécialités dans le domaine de l'ophtalmologie ces dernières années, il reste encore des pathologies sans traitement adapté. Les collyres commercialisés ne couvrent pas toutes les pathologies oculaires, comme les tumeurs oculaires, ou sont trop faiblement dosés pour traiter de manière rapide et efficace les traumatismes oculaires graves, les infections sévères ou les ulcères cornéens. Certains praticiens ont alors proposé la préparation de formes ophtalmiques, à partir de principes actifs non utilisés habituellement par cette voie, ou encore l'augmentation de la concentration de ces solutions par l'addition d'une quantité supplémentaire de principe actif en vue d'améliorer la pénétration oculaire ainsi que l'efficacité du traitement (1). Dans ce contexte, des Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) répondent aux besoins des ophtalmologues et à l'urgence en produisant des préparations ophtalmiques, collyres et préparations injectables, pour pallier à ce déficit en spécialités ou en dosages adéquats disponibles. L'enjeu majeur de ces prises en charge thérapeutiques est le traitement de l'affection oculaire afin de réduire le risque d'handicap visuel tout en limitant les effets indésirables locaux et systémiques.

En 2009, au CHU de Grenoble, seulement deux préparations ophtalmiques magistrales étaient déjà réalisées par l'unité de Pharmacotechnie, en Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC) :

- Les solutions intra-vitréennes de bévacizumab 25mg/mL,
- Les collyres de mitomycine C 0,02mg/mL,

D'autres préparations ophtalmiques sont disponibles grâce à la sous-traitance de leur fabrication à la PUI du Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie à Paris, notamment les collyres de ticarcilline 6mg/mL, gentamicine 15mg/mL, vancomycine 50mg/mL, amikacine 25mg/mL,

voriconazole 10mg/mL, ciclosporine 0,5 et 2%, amphotéricine B 2,5mg/mL ou de polyhexaméthylène biguanide (PHMB) 0,02%. Mais, cette solution n'est pas optimale du fait de la gestion du transport, de la courte durée de stabilité, du coût et surtout du délai de livraison, incompatible avec l'urgence du traitement.

Au cours de l'année 2010, ce travail a été initié par l'étude de faisabilité des collyres de phényléphrine 2,5%, suite aux sollicitations du service de néonatalogie et à sa non disponibilité sur le marché. En effet, la réanimation néonatale et la médecine néonatale souhaitaient évaluer la tolérance et l'efficacité de l'association du tropicamide 0,5% et de la phényléphrine 2,5% pour la réalisation des fonds d'œil.

Depuis, la faisabilité de préparations ophtalmiques jugées prioritaires par les cliniciens a été étudiée, en se basant sur les critères définis dans les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) : l'intérêt pharmaco-thérapeutique, le bon usage de la préparation en termes d'objectif thérapeutique, le risque sanitaire vis-à-vis du patient, la galénique, le contrôle et les textes en vigueur (2). Cette étape préliminaire est une étape indispensable avant leur réalisation éventuelle.

Ainsi, dans une première partie, nous reprendrons des généralités, les pré-requis réglementaires ainsi que les éléments techniques entrant en considération dans une étude de faisabilité portant sur les préparations ophtalmiques. Dans un second temps, nous définirons les critères relatifs à une étude de faisabilité avant de présenter les résultats de la faisabilité de six collyres, dans une troisième partie. Enfin, nous évaluerons les perspectives d'avenir d'un tel projet.

PARTIE I : GENERALITES SUR LES PREPARATIONS OPHTALMIQUES

La plupart des principes actifs administrés par voie orale et systémique n'atteignent que faiblement l'humeur aqueuse et l'humeur vitrée de l'œil, en raison des barrières hémato-aqueuse et hémato-rétinienne qui limitent la pénétration des molécules thérapeutiques dans le globe oculaire. Par conséquent, quelle que soit la nature des affections oculaires, superficielle ou profonde, leur traitement est principalement réalisé par administration locale.

1. Définition des préparations pour la voie ophtalmique

Les préparations ophtalmiques sont définies dans la Pharmacopée Européenne 7ème édition comme des préparations liquides, semi-solides ou solides stériles destinées à être appliquées sur le globe oculaire et ou les conjonctives ou à être introduites dans le cul de sac conjonctival. Plusieurs catégories de préparations ophtalmiques peuvent être distinguées :

- Les collyres,
- Les solutions pour lavage ophtalmique,
- Les poudres pour collyres et les poudres pour solutions pour lavage ophtalmique,
- Les préparations ophtalmiques semi-solides,
- Les inserts ophtalmiques

Parmi les préparations ophtalmiques, seuls les collyres sont réalisés par les pharmacies hospitalières. Ils sont définis par la Pharmacopée Européenne 7ème édition comme des solutions, des émulsions ou des suspensions stériles, aqueuses ou huileuses, contenant une ou plusieurs substances actives et destinées à l'instillation oculaire. Ils sont utilisés dans le traitement des affections du segment antérieur de l'œil (la cornée, l'iris, l'humeur aqueuse et le

cristallin). Ils peuvent être présentés en flacons multidoses, en monodoses ou en seringues (3). En milieu hospitalier, ils peuvent avoir le statut de préparation hospitalière ou magistrale.

Les préparations ophtalmiques pour injection intra-oculaire comme les injections intra-vitréennes, intra-camérulaires ou sous-conjonctivales répondent quant à elles aux exigences de la monographie des préparations pour usage parentéral (3). Elles servent au traitement ou à la prévention des affections profondes du globe oculaire, touchant la choroïde, la rétine ou l'humeur vitrée, où l'utilisation de topiques ne permet pas une pénétration suffisante des principes actifs dans les tissus. La figure 1 présente les différentes voies d'administration utilisées pour le traitement des affections oculaires.

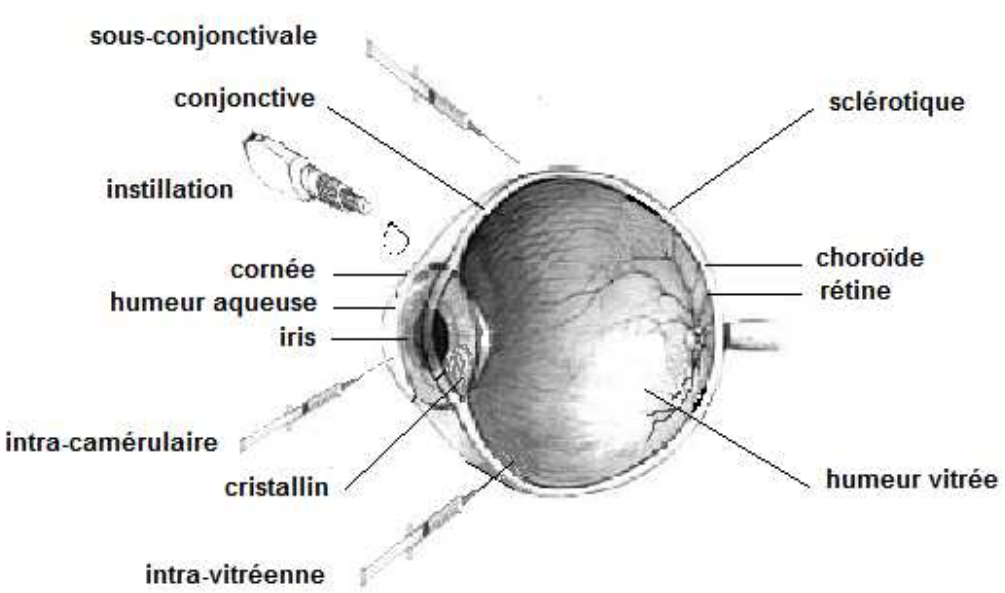


Figure 1 : Schéma de l'œil en coupe avec différentes voies d'administration ophtalmiques

2. Qualités requises

Les préparations ophtalmiques doivent impérativement répondre aux exigences de tolérance, de stabilité et de stérilité. En effet, elles doivent être stériles et le rester tout au long de leur utilisation. Elles doivent aussi être limpides et tendre vers l'isotonie et la neutralité. Seuls

les collyres sous forme de suspension et les préparations ophtalmiques pour injection intra-oculaire doivent satisfaire l'essai de taille des particules (3–5).

2.1 La stérilité

Elle est obligatoire pour toutes les formes ophtalmiques et assure la sécurité microbiologique de la préparation. Elle est obtenue, en pharmacie hospitalière, par l'utilisation d'une technique de fabrication respectant les règles d'asepsie. Mais cela n'assure pas la conservation de l'état stérile tout au long de la durée d'utilisation de la préparation. Or, un collyre est administré goutte par goutte et au cours de chaque instillation, il peut y avoir contamination microbiologique. Les conséquences possibles sont la culture microbienne, la modification du pH, l'altération des principes actifs et l'infection ultérieure de l'œil (4). Afin d'éviter cela, des conservateurs sont ajoutés dans les conditionnements multidoses sauf si la préparation présente elle-même des propriétés antimicrobiennes ou si le conditionnement possède des propriétés particulières comme le système COMOD® (6). Ces excipients ne sont pas obligatoires dans les formes unidoses et lorsque les collyres sont utilisés au cours d'opérations chirurgicales (3,5).

L'essai de stérilité est mené en milieu aseptique pour éviter les faux positifs. Il est réalisé selon la technique de filtration sur membrane ou par l'ensemencement direct du milieu nutritif avec la substance active. Lors de la filtration sur membrane, le produit est filtré sur une membrane à 0,22 µm en ester de cellulose. S'il possède une activité antimicrobienne, la Pharmacopée Européenne recommande de rincer au moins trois fois le filtre avec un volume équivalent à la préparation, en filtrant à chaque fois le volume de diluant stérile utilisé dans l'essai d'applicabilité de la méthode. Le filtre est ensuite incubé dans deux milieux de culture, l'un au thioglycolate de sodium, convenant principalement, aux bactéries anaérobies mais également aux bactéries aérobies, à 30-35°C, l'autre à l'hydrolysat de caséine de soja, convenant à la fois aux bactéries aérobies, aux levures et aux moisissures, à 20-25°C, pendant 14 jours (3).

2.2 La limpidité

L'origine des particules est diverse : les récipients, la filtration et le remplissage lors de la fabrication, au cours de la conservation, au moment de l'administration. La recherche de particules visibles se fait à l'œil nu sur la totalité des unités du lot fabriqué. L'essai est non destructif, tandis qu'il l'est pour l'essai de taille et de nombre de particules non visibles. Ce sont des paramètres très importants à prendre en compte pour les collyres en suspension et les préparations ophtalmiques injectables, car ils peuvent affecter la tolérance de la préparation (5). En effet, la granulométrie doit être suffisamment fine et homogène afin d'éviter une irritation locale (7). Les collyres doivent contenir au plus vingt-cinq particules de taille supérieure à 25 µm, au plus deux d'entre elles dépassent 50 µm. Aucune particule ne doit avoir une dimension maximale de 90 µm. La mesure s'effectue sur un échantillon de la préparation correspondant à 10 µg de la phase solide, dans une chambre d'hémocytomètre. Au microscope, les préparations injectables satisfont à l'essai si le nombre moyen de particules présentes dans les unités examinées n'est pas supérieur à 3000 par récipient pour les particules de taille supérieures ou égales à 10 µm et à 300 par récipient pour les particules de taille supérieures ou égales à 25 µm (3).

2.3 L'isotonie

Il est conseillé d'ajuster les collyres à une tonicité équivalente à celle du liquide lacrymal, soit 280mOsm/kg, car les muqueuses oculaires sont sensibles aux variations de pression osmotique. Un collyre sera donc mieux supporté et moins douloureux s'il est isotonique. Néanmoins, l'œil peut supporter des osmolalités comprises entre 240 et 550mOsm/kg (8). Comme la mesure directe de la pression osmotique est difficile à effectuer, on se réfère habituellement à l'abaissement du point de congélation. Cette mesure est effectuée par un osmomètre. L'inconfort et l'irritation ne durent que quelques minutes mais entraînent un

larmoiement éliminant le collyre. Le chlorure de sodium et le glucose sont généralement utilisés afin d'ajuster l'isotonie. Les solutions tampons permettent d'ajuster à la fois l'isotonie et le pH.

2.4 Le pH

Les pH du liquide lacrymal et du plasma sanguin sont voisins de 7,4. Le pH des collyres devra se rapprocher de cette valeur afin d'éviter toute gêne ou picotement désagréable, voire douloureux, qui pourrait compromettre l'observance du traitement (9). Certaines exceptions sont possibles, notamment avec certains principes actifs, comme la vancomycine, (10) qui sont instables, précipitent ou sont inactifs à un pH voisin de la neutralité. Toutefois, le pouvoir tampon des larmes est parfois suffisant pour que l'on puisse instiller une solution dont le pH s'écarte de la neutralité pour permettre au principe actif d'être stable en solution. Ainsi, globalement, les solutions ophtalmiques ont généralement, un pH compris entre 3 et 10 (8). Le choix du pH pour un collyre est donc basé sur un compromis entre la solubilité de la molécule, sa stabilité et la tolérance de la préparation (5).

2.5 La viscosité

Le choix de la viscosité de la préparation est basé sur un compromis entre la meilleure tolérance possible et un temps de résidence suffisant à la surface de l'œil. En effet, le liquide lacrymal est viscoélastique et un collyre présentant une viscosité élevée va entraîner une irritation locale, une augmentation de la durée de contact. Parmi les agents viscosants les plus répandus en ophtalmologie, on retrouve les dérivés de cellulose, les dérivés vinyliques, l'acide hyaluronique et les carbomers (4). La viscosité dynamique (η) peut se mesurer grâce à un viscosimètre d'Ostwald, via la loi de Poiseuille.

Il se dégage ainsi différents points critiques au niveau de la formulation, de la préparation et des contrôles des préparations ophtalmiques : la stérilité et la conservation de cet état, la tolérance (pH, isotonie, limpidité et viscosité) et la stabilité (dégradation et précipitation).

3. Préparation des formes ophtalmiques

L'objectif majeur de l'exécution de préparation ophtalmique est l'obtention d'un produit stérile. En milieu hospitalier, cela passe par la mise en œuvre d'un procédé de fabrication respectant les règles d'asepsie dans des locaux adaptés.

Le mode opératoire comporte généralement une étape de reconstitution ou de mélange de matière première, principe actif et excipients, avant transfert aseptique. Les BPP recommandent dans ce cadre, l'utilisation de spécialités pharmaceutiques sous forme injectable plutôt que de matières premières pures, afin de réduire le risque septique. Les solvants utilisés lors de la reconstitution ou de la dilution, sont les solutions injectables de chlorure de sodium 0,9%, de glucose 5%, d'Eau Pour Préparation Injectable (EPPI), les larmes artificielles ou le *Balanced Salt Solution* (BSS) ; solution saline stérile, sans conservateurs, utilisée pour l'irrigation externe ou intra-oculaire (1,5,11).

La fabrication des préparations ophtalmiques doit être réalisée en Zone à Atmosphère Contrôlé (ZAC), classe D. Cette zone est constituée de locaux et d'équipements dont les qualités microbiologiques et particulaires sont maîtrisées. En effet, comme les préparations ophtalmiques doivent être stériles, il est nécessaire de les préparer dans des conditions aseptiques, en conformité avec le chapitre 6 des BPP datant de novembre 2007. Pour cela, ils sont préparés dans des isolateurs ou sous des hottes à flux d'air laminaire (HFAL) de classe A, dans un environnement de classe B ou C. Au CHU de Grenoble, l'unité de Pharmacotechnie est équipée d'un isolateur dans l'Unité de Reconstitution des Chimiothérapies Cytotoxiques (URCC) et de hottes à flux d'air laminaire horizontal au laboratoire de Pharmacotechnie.

4. Rationnel de la préparation de formes ophtalmiques

L'absence de certains dosages voire de spécialités commerciales a amené les pharmacies hospitalières à préparer ou à sous-traiter la préparation de formes ophtalmiques. En 2011, au CHU de Grenoble, 471 préparations magistrales ont été préparées, soit :

- 388 seringues de bévacizumab 25mg/mL pour injection intra-vitréenne,
- 82 collyres de phényléphrine 2,5%,
- 1 collyre de mitomycine C 0,02mg/mL.

La préparation de 587 flacons de collyres a été sous-traitée à la PUI du CHU du CHNO, à Paris, soit :

- 75 collyres de ticarcilline 6mg/mL,
- 81 collyres de gentamicine 15mg/mL,
- 83 collyres de vancomycine 50mg/mL,
- 7 collyres de voriconazole 10mg/mL,
- 178 collyres de ciclosporine 0,5% et 142 collyres de ciclosporine 2%,
- 18 collyres d'amphotéricine B 2,5mg/mL
- 3 collyres de PHMB 0,02%.

Le coût total de cette sous-traitance était en 2011 de 11420 euros pour les services d'ophtalmologie et 17800 euros pour la rétrocession.

Chaque année, le nombre de ces préparations sous-traitées progresse, bien que le nombre de préparations réalisées pour les services d'ophtalmologie soit globalement stable, autour de 250 collyres, sur 2009, 2010 et 2011 (Figure 2). En effet, cette augmentation est liée à l'accroissement du nombre de collyres rétrocédés chaque année. Cette évolution semble liée à l'augmentation du nombre de patients pris en charge, à l'évolution des protocoles thérapeutiques

et à la modification de leur prise en charge, en ambulatoire. Le nombre de collyres rétrocédés en 2009 était de 149 collyres, en 2010 de 187 et de 345 en 2011.

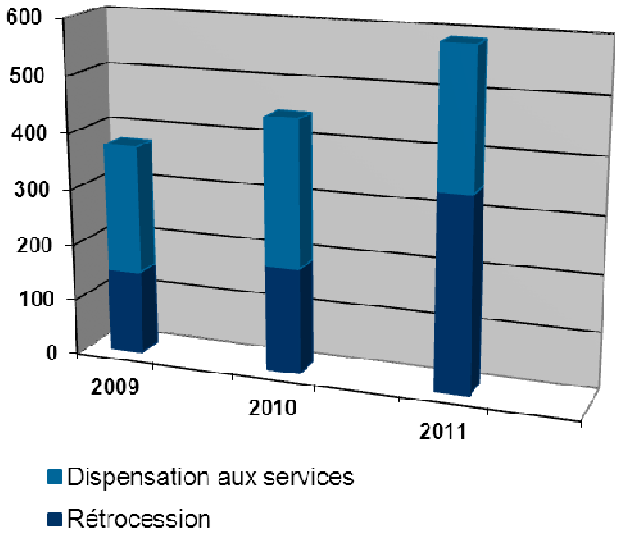


Figure 2 : Evolution du nombre de préparation collyres utilisés entre 2009 et 2011

Afin d'initier rapidement le traitement, il a été décidé de toujours avoir en stock les collyres de ticarcilline 6mg /mL, gentamicine 15mg/mL et vancomycine 50mg/mL et de laisser les infirmières préparer quotidiennement les autres collyres jusqu'à leur livraison. Ces deux solutions ne sont pas satisfaisantes car la réalisation d'un stock de collyres a un surcoût ; 5500 euros en 2011. La préparation des collyres par les infirmières dans les services présente quant à elle de nombreux risques et constitue une source d'erreurs potentielles :

- Erreur de sélection du médicament et / ou du diluant,
- Utilisation de médicaments et/ ou de diluant après la date de péremption,
- Erreur de calcul,
- Faute d'asepsie,
- Procédures de préparation parfois complexes,
- Manque d'information technique,
- Absence de protection de l'opérateur et de l'environnement,
- Incompatibilité physico-chimique,

- Erreur de patient (12).

En effet, leur préparation dans les unités de soins expose à un risque d'erreur de dilution, d'imprécision et de contamination microbiologique, avec des conséquences d'autant plus critiques que la marge thérapeutique du produit est étroite, et que la durée d'administration est prolongée.

La centralisation de ces préparations dans l'unité de Pharmacotechnie permet de réduire ces différents risques et erreurs. En effet, les préparations sont réalisées en avance, par du personnel formé, et sont soumises à un contrôle physico-chimique et microbiologique. Cela présente de nombreux avantages, notamment la réduction des erreurs, des risques, du délai avant administration et potentiellement des coûts (12). Mais, un équipement particulier est nécessaire à la réalisation de ces traitements et s'avère non déficitaire pour autant que l'on atteigne une certaine quantité de production. Ce mode de production garantit ainsi la stabilité chimique et la qualité microbiologique des préparations ophtalmiques prêtes à l'emploi et contribue à la qualité et au management global des soins du patient.

PARTIE II: ETUDE DE FAISABILITE

En milieu hospitalier, une préparation est envisagée que s'il n'existe pas de spécialité pharmaceutique permettant l'ajustement du dosage ou de la forme galénique ou encore dans le cadre d'une pathologie pour laquelle il n'existe pas de spécialité. La décision de l'exécution de la préparation, prise par le pharmacien, se base sur une analyse bibliographique et organisationnelle, afin d'apprécier la conformité de la préparation à l'état des connaissances scientifiques, médicales et techniques ainsi que des moyens humains et techniques adaptés. Les critères de cette évaluation sont définis dans les BPP et un document permet de collecter toutes les informations concernant la préparation et comporte la décision du pharmacien d'accepter ou de refuser sa réalisation (2).

1. Choix des critères de l'étude de faisabilité

La décision d'exécution d'une préparation est prise par le pharmacien selon des critères définis dans le chapitre 3 du guide des BPP :

- L'intérêt pharmaco-thérapeutique,
- Le bon usage de la préparation dont l'ajustement thérapeutique, l'amélioration de l'acceptabilité, le renforcement de l'observance et la diminution des risques font partie,
- Le risque sanitaire vis-à-vis du patient et du préparateur,
- La galénique et le contrôle en termes de réalisation (formulation, personnel, matériels et locaux),
- Le respect des textes en vigueur.

Ainsi, la faisabilité de chaque préparation est estimée, à partir de données bibliographiques, organisationnelles et matérielles. Cette évaluation est réalisée conformément à une procédure écrite et fait l'objet d'un compte-rendu qui met notamment en évidence les points critiques éventuels de la réalisation de la préparation. Ce document permet au pharmacien de justifier sa décision de réaliser ou non la préparation (2). En annexe 1, vous trouverez un formulaire de la PUI du CHU de Grenoble spécifiques aux préparations ophtalmiques. En effet, leurs caractéristiques en termes de stérilité avant et après ouverture, de tolérance au site d'administration et de stabilité physico-chimique, obligent à porter une attention particulière à la formulation, au conditionnement et aux contrôles.

1.1 La formulation

L'optimisation de la formulation a pour objectif d'obtenir une préparation stable, et bien tolérée. En effet, le choix des principes actifs, du véhicule et des différents excipients peut modifier le pH, l'isotonie et la viscosité de la solution et donc impacter sur la tolérance, la stabilité voire la biodisponibilité de la préparation. Dans un premier temps, il convient de rechercher des spécialités pharmaceutiques disponibles dans d'autres pays ou une formule inscrite au formulaire national. Ensuite, il est intéressant de recueillir l'expérience d'autres PUI réalisant déjà cette préparation. Enfin, une recherche bibliographique s'impose de façon à déterminer la formulation la plus stable et la plus adaptée aux caractéristiques physico-chimiques du principe actif.

La formulation d'un collyre de ciclosporine 1% est un parfait exemple d'optimisation galénique. En effet, l'hydrophobicité, log P = 3 (13), et la faible hydrosolubilité 6,6µg/mL (14) de la ciclosporine A rendent impossible sa formulation en solution aqueuse. D'ailleurs, il n'existe pas de spécialités commerciales présentant ce dosage et la formule n'est pas inscrite au formulaire national. Dans la littérature, on retrouve différentes stratégies afin d'augmenter

sa dissolution, comme la co-solvatation, les solvants huileux, ou les systèmes colloïdaux (15–18), mais seule l'utilisation d'alcool et de solvants huileux a été développée dans les pharmacies hospitalières. Un collyre est ainsi préparé à partir d'une spécialité injectable, SANDIMMUN®, et de larmes artificielles (1 :5, v/v), contenant 13,2% d'éthanol (19). Mais, il présente une conservation médiocre de 28 jours au réfrigérateur et de 7 jours à température ambiante (15,20). Ce collyre riche en alcool semble également entraîner un certain nombre d'effets indésirables pouvant limiter l'observance du traitement (19,21). Tandis que le collyre fabriqué par dilution de la solution buvable industrielle, SANDIMMUN®, contient 4 à 5 fois moins d'éthanol, soit 2,5%, et un véhicule huileux qui semble participer à l'amélioration des symptômes tout en favorisant la pénétration de la ciclosporine A (22). Sa conservation est également améliorée, puisqu'elle est de douze mois à température ambiante (11,15). Cette solution a été choisie par plusieurs PUI, bien que l'utilisation d'une forme non stérile soit en contradiction avec les BPP.

L'optimisation de la formulation de préparation ophtalmique est donc essentiellement basée sur le choix du principe actif, du véhicule et des excipients.

1.1.1 Le principe actif

Les préparations ophtalmiques réalisées à l'hôpital sont généralement conçues à partir de spécialités injectables déjà commercialisées, que l'on adapte à la spécificité oculaire. Elles sont également issues de principes actifs purs, voire de formulations orales bien que cette situation soit contraire aux exigences des BPP. Mais, les spécialités commerciales, dont la voie d'administration est détournée, peuvent induire des effets secondaires toxiques. Ainsi, une formulation injectable inerte sur des tissus vasculaires peut apparaître toxique pour les cellules de la surface oculaire (19,23) car les cellules oculaires sont parmi les plus sensibles aux substances iatrogènes, principes actifs ou excipients (24). L'optimisation de la formulation doit donc passer par le choix de la nature du principe actif : matière première

pharmaceutique ou spécialité injectable. Même si les BPP privilégient cette dernière solution la question doit être posée en prenant en compte différents facteurs comme la quantité fabriquée, les moyens de production disponibles et les caractéristiques propres du principe actif et de la spécialité injectable.

1.1.2 Le véhicule

La majorité des préparations ophtalmiques se présente sous forme de solutions aqueuses et sont généralement préparées avec de l'EPPI, des solutions tampons comme la solution de bicarbonate de sodium 1,4%, des solutions isotoniques injectables comme le chlorure de sodium 0,9%, le BSS ou le glucose 5% (1). Des solutions huileuses peuvent également être utilisées pour les produits susceptibles d'être hydrolysés ou pour les substances très lipophiles (15). Les huiles choisies sont le plus souvent des huiles végétales, comme l'huile de ricin, de tournesol ou de soja (5).

Le choix du solvant s'effectue selon des critères physiologiques, galéniques, physico-chimiques et pratiques. En effet, le solvant influence la tolérance locale de la préparation puisqu'elle est liée entre autre à son pH, à son osmolalité et à sa viscosité. Ainsi, un collyre de vancomycine 50mg/mL aura un pH de 5,82 s'il est fabriqué avec du BSS, de 4,02 avec du chlorure de sodium 0,9% et de 3,77 dans du glucose 5% (8). Le pH impacte également sur la stabilité à long terme de la préparation. Ainsi, il apparait, lors de la reconstitution de la cefazoline, céphalosporine de première génération, des particules et une coloration dans les solutions alcalines ou les solutions tampon phosphate mais pas dans des solutions acides, des solutions de chlorure de sodium 0,9% ou un tampon acétate (25).

Globalement, le BSS est considéré comme un solvant de choix, car sa composition est proche de celle de l'humeur aqueuse (11). Mais sa manipulation est moins aisée que les solutions de chlorure de sodium 0,9% ou de glucose 5%. En effet, lors de préparation en série, ces

solutions sont souvent préférées du fait de leur disponibilité en poche stérile de 500 voire 1000mL.

1.1.3 Les excipients

Les formes ophtalmiques peuvent contenir des excipients destinés à adapter ou stabiliser le pH, à ajuster le pouvoir osmotique ou la viscosité de la préparation, à augmenter la solubilité de la substance active ou encore à stabiliser la préparation. Ces excipients ne doivent pas nuire à l'action médicamenteuse ni provoquer une irritation locale (5). Or, certains, en particulier les conservateurs, sont impliqués dans la survenue d'effets secondaires toxiques, inflammatoires ou allergiques (26,27). On distingue quatre familles de conservateurs utilisés dans la voie oculaire : les ammoniums quaternaires, les dérivés mercuriels, les alcools et les sels de chlorhexidine. Ils sont ajoutés pour éviter la prolifération ou limiter la contamination microbienne qui dans des conditions normales d'emploi, notamment pour des récipients multidoses, pourrait se produire et entraîner un risque d'infection pour le malade et la détérioration de la préparation. Le conservateur le plus utilisé est le chlorure de benzalkonium, ammonium quaternaire, efficace sur une grande plage de pH. Il est responsable, lors d'administrations prolongées, d'effets néfastes sur le film lacrymal et sur les différentes structures de la cornée, de la conjonctive et des tissus annexes entraînant, entre autre, une desquamation, une nécrose voire un œdème de l'épithélium cornéen. Pour le malade, ces phénomènes se traduisent par des picotements, des brûlures, une sensation de sécheresse oculaire, une allergie (5,28). La plupart des préparations ophtalmiques réalisées à l'hôpital ne contiennent pas de conservateur. En effet, la majorité des principes actifs concernés sont des antimicrobiens, antibiotiques ou antifongiques. Or la Pharmacopée Européenne n'oblige pas la présence de conservateur si le principe actif présente des propriétés antimicrobiennes. Il a été également montré qu'il n'y avait pas de contamination après quatre semaines de stockage à 4°C de collyres antibiotiques sans conservateur (29).

L’optimisation de la formulation galénique passe donc aussi par la réduction en nombre et en quantité des excipients, comme le montre l’exemple du collyre de ciclosporine avec la réduction des quantités d’alcool. L’objectif est de réduire l’occurrence d’effets secondaires et d’améliorer la tolérance de ces préparations afin de favoriser l’observance du patient.

1.2 Le conditionnement

Le conditionnement des préparations ophtalmiques réalisées à l’hôpital comprend principalement le conditionnement primaire. Son rôle est d’assurer la stabilité microbiologique et physicochimique de la préparation avec laquelle il est en contact direct. Le choix du conditionnement doit prendre en compte la facilité de remplissage et d’utilisation, les conditions de conservation et les facteurs influençant la dégradation des matières premières afin d’éviter les interactions contenu/contenant et d’améliorer la stabilité de la préparation (2). Ainsi, les préparations ophtalmiques réalisées à l’hôpital sont généralement conditionnées dans des flacons en verre de type I. ce type de verre est neutre dans la masse et est ainsi considéré comme inerte vis-à-vis des produits pharmaceutiques. Ces flacons en verre peuvent être teintés ou non et fermés par un bouchon stérile avant d’être sertis. Un compte-goutte stérile calibré remplace le bouchon lors de l’utilisation. Des flacons, en polyéthylène ou polypropylène, des seringues, en polycarbonate ou polypropylène, ou le flacon de la spécialité sont plus rarement utilisés (1,5,11).

Ces différents types de conditionnement primaire nécessitent rarement de conditionnement extérieur, à l’exception des préparations utilisées au bloc opératoire, comme les préparations ophtalmiques pour injection intra-oculaire, qui présentent alors un double emballage stérile.

Le conditionnement doit permettre également l’identification de la préparation. L’étiquette doit être conforme à l’annexe A des BPP et comporte :

- La dénomination, le nom et l'adresse de la PUI de l'établissement ayant réalisé la dispensation,
- La dénomination de la préparation, sa forme pharmaceutique, sa voie d'administration et son dosage en substance(s) active(s),
- Le numéro d'ordonnancier ou son numéro de lot,
- La date limite d'utilisation,
- Le mode de conservation spécifique le cas échéant,
- Des indications éventuelles aidant au bon usage de la préparation (posologie, mode d'utilisation, précautions d'emploi, présence d'excipient à effet notoire…),
- Les mentions réglementaires selon l'article R. 5132-18 du CSP et, le cas échéant, l'article R. 5121-16 du CSP.

1.3 Les contrôles

Afin de s'assurer que les préparations ophtalmiques fabriquées à l'hôpital sont conformes aux exigences réglementaires de stérilité et de tolérance, des contrôles microbiologiques, physico-chimiques et organoleptiques doivent être réalisés sur un échantillon représentatif de chaque lot de préparation avant sa libération. La nature de ces contrôles dépend de l'origine du principe actif et du type de préparation ; hospitalière ou magistrale, stérile ou non. Ils comprennent les contrôles des matières premières et des articles de conditionnement, les conditions de préparation, l'examen des documents de préparation, la conformité aux spécifications de la préparation terminée et l'examen du conditionnement final (2).

Au préalable, les contrôles microbiologiques et physico-chimiques doivent être validés.

1.3.1 Le test de remplissage aseptique

Il permet de simuler la préparation en remplaçant les matières premières par un milieu de culture. Il doit être représentatif du procédé habituel, comprendre les étapes critiques, être répété et au moins égale à la taille d'un lot de production. Il permet ainsi de démontrer la stérilité du produit final.

1.3.2 La validation de l'essai de stérilité

Dans un premier temps, il s'agit d'un test destiné à vérifier la fertilité des milieux de culture. Il consiste à ensemencer des fractions séparées du milieu de culture utilisés lors de l'essai de stérilité avec 10 à 100 Unités Formant Colonies (UFC) de *Clostridium sporogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus brasiliensis*, *Bacillus subtilis* et *Candida albicans* (3). Ces fractions de milieu de culture sont ensuite incubées 3 à 5 jours selon les micro-organismes.

Ensuite, il convient de réaliser l'essai d'applicabilité de la méthode. Cela consiste à vérifier que le produit ne possède pas d'activité antimicrobienne ou que celle-ci a été éliminée lors du rinçage du filtre avant incubation.

1.3.3 La validation de la méthode de dosage

La norme ISO 9000 de 2005, rend la validation de la méthode de dosage obligatoire puisqu'il faut confirmer par examen et apport de preuves tangibles que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés. Le but de cette validation est d'obtenir une méthode juste, précise et spécifique.

- La précision correspond à la fidélité. Elle exprime l'étroitesse du lien entre une série de mesures obtenues à partir de prises d'essai d'un même échantillon homogène dans les conditions prescrites. Elle s'exprime par le coefficient de

variation (CV) en %. Elle dépend de trois facteurs : la répétabilité, la fidélité intermédiaire et la reproductibilité. En pratique, pour déterminer la répétabilité et la fidélité intermédiaire, il faut réaliser trois gammes d'étalonnage répétées au moins trois fois sur trois jours différents. La reproductibilité correspond à la variabilité inter-laboratoire, paramètre rarement étudier en ce qui concerne les préparations réalisées à l'hôpital.

- La spécificité d'une méthode analytique est la capacité à identifier de façon univoque la substance à analyser en présence de composés susceptibles de l'accompagner (impureté, produits de dégradation, matrice…). Elle influence grandement l'exactitude. En pratique, on commence par tester les solutions pures en principes actifs, puis la formulation complète. Dans les études de stabilité, on cherchera à vérifier l'absence d'interférence avec les produits de dégradation.
- L'exactitude d'une méthode analytique correspond à la justesse. Elle traduit la qualité du lien entre une valeur mesurée et la valeur acceptée comme valeur vraie. Elle est exprimée de manière quantitative par le biais. Pour les médicaments, on accepte un biais inférieur ou égal à 5%.
- La linéarité de la méthode analytique.

En pratique, il faut tout d'abord choisir une méthode analytique en fonction des caractéristiques du principe actif et du matériel disponible. La Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP) et la spectrométrie UV/visible sont très fréquemment choisies. Plusieurs essais de dilutions sont ensuite réalisés de façon à ce que l'on n'ait aucun problème de sensibilité, ni de saturation du détecteur à la valeur cible, mais également en fonction de la faisabilité des dilutions. Puis, il convient d'analyser les solutions de principes actifs purs et de les comparer avec la solution formulée en principe actif afin de vérifier qu'il n'y ait pas d'interférence entre le principe actif et les excipients. Ensuite, il faut construire une gamme

d'étalonnage à 60-80-100-120-140% de la valeur cible. Trois concentrations de contrôles sont également définies. Elles doivent appartenir à la gamme d'étalonnage mais ne doivent pas correspondre aux points de gamme, soit par exemple 90, 110 et 130% de la valeur cible. Ces dilutions seront répétées et réalisées extemporanément. Enfin, un protocole de validation est établi sur trois jours, en préparant trois gammes différentes et six concentrations de contrôle trois jours de suite. Chaque jour, la répétabilité est déterminée par le calcul du CV sur les points de contrôle. Sur les trois jours, la linéarité et la fidélité intermédiaire sont évaluées par le CV sur les points de contrôle des trois jours. L'exactitude se calcule quant à elle, grâce à la formule : $E(\%) = \frac{(C_0 - C_t)}{C_t}$ où C_0 correspond à la concentration observée et C_t à la concentration théorique.

La méthode est validée quand la reproductibilité, l'exactitude et la justesse ont un CV<5%, que la méthode est linéaire sur l'intervalle avec un coefficient de corrélation r^2> 0,999 et qu'elle satisfait le test de linéarité F (Schwartz), F<1 (30).

1.3.4 En pratique

Après la fabrication d'un collyre en préparation magistrale, issu de la reconstitution d'une spécialité injectable avec un solvant stérile, des contrôles sont réalisés sur :

- Les caractères organoleptiques : la limpidité, la couleur voire l'odeur de la préparation,
- Les caractéristiques physico-chimiques : le pH et l'osmolalité,
- La stérilité,
- L'étiquetage.

La teneur en principe actif et le nombre et la taille des particules non visibles font partie des contrôles obligatoires dans le cadre des préparations hospitalières.

1.4 La stabilité

La détermination d'une date de péremption pour les préparations permet de garantir au patient l'efficacité du collyre et son innocuité. Elle est fixée à la suite d'études bibliographiques et/ou d'essais de stabilité (2). L'étude de stabilité revient à suivre l'évolution dans le temps des paramètres pouvant influencés la qualité, la sécurité et/ou l'efficacité de la préparation. A l'exception de la méthode de dosage, les contrôles sont identiques à ceux vus précédemment. En effet, l'étude de stabilité chimique nécessite une méthode d'analyse séparative, afin de mettre en évidence l'apparition de produits de dégradation.

L'essai est mené sur trois lots différents et sur une durée au moins équivalente à celle revendiquée. Différentes conditions peuvent alors être testées comme la conservation à 25°C, à l'abri de la lumière ou non, entre +4 et +8°C, à -20°C, avant ou après ouverture. Les contrôles physico-chimiques et microbiologiques doivent être réalisés à intervalle de temps régulier, à au moins quatre dates et en trois points statistiques. Les paramètres physiques, pH et osmolalité, ainsi que les caractères organoleptiques doivent être maintenus. La teneur en principe actif, doit rester > à 10% de la valeur attendue et comprise dans l'intervalle de confiance à 95% autour de cette valeur (31). Le collyre doit également resté stérile tout au long de l'étude (1,23,32–34). La date de péremption est ensuite définie par la date validant l'ensemble de ces critères physiques, chimiques et microbiologiques. Cette durée de conservation peut varier en fonction des conditions de conservation mais aussi en fonction d'autres éléments comme la formulation ou le conditionnement (1,23,35).

La définition d'une durée et des conditions de conservation permettent également de réaliser un planning de formulation et ainsi de réduire le risque d'erreurs, le délai avant administration et de gagner du temps voire de l'argent (1).

2. Choix des principes actifs

Ce travail a été initié en 2010 avec la mise en place des collyres de phényléphrine, suite aux sollicitations des services de néonatalogie. Afin de continuer la mise en place de préparations ophtalmiques au CHU de Grenoble, une concertation avec les cliniciens a permis de définir cinq autres molécules à ce jour non commercialisées sous forme ophtalmique.

L'étude de la bibliographie a permis de constater que de nombreux principes actifs sont formulés pour la voie oculaire par les PUI (1,11). On peut citer par exemple la ciclosporine A, (15,19–21) la vancomycine, (34,36–39) la ceftazidime, (35,39–42) l'amikacine, (34,43,44) la ticarcilline, la gentamicine, (45,46) l'amphotéricine B, (23,45–48) le voriconazole, la tobramycine, la cefazoline, le fluconazole, le voriconazole, la caspofungine ou encore le PHMB, (11,43,46) l'EDTA, l'héparine, le 5-FU, la mitomycine C, la cocaïne, le sérum autologue… (11)

Les principaux critères de sélection relevés dans ces publications sont :

- Leur spectre d'action,
- Leur efficacité,
- Leur stabilité,
- Leur fréquence de prescription,
- Leur tolérance.

En pratique, les PUI de l'Hôpital Edouard Herriot à Lyon (HEH), du CHU de Clermont-Ferrand (CF), des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) et celle du Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie du CHNO à Paris ne réalisent que certaines préparations (Tableaux 1, 2, 3 et 4).

Tableau 1 : Collyres antibiotiques réalisés par les PUI de l'Hôpital E. Herriot, du CHU de Clermont-Ferrand, du CHNO et des Hôpitaux Universitaires de Genève

Principe actif	Concentration	Solvant	Conservation	HEH	CF	HUG	CHNO
AMIKACINE	2 ; 2,5 ; 3 et 5%	NaCl 0,9%	3 mois au frigo puis 24 heures au frigo après ouverture		PH		PH
BACITRACINE	5000 UI/mL	NR	NR				PH
CEFTAZIDIME	1,25 ; 2 ; 2,5 et 5%	NaCl 0,9%	6 mois à -20°C puis 7 jrs au frigo ou 24 heures à T° amb après ouverture 10 jrs au frigo	PH	PH		PH
COLISTINE	125000 UI/mL	NaCl 0,9%	3 jrs au frigo				PH
ERYTHROMYCINE	0,5%	BSS	15 jrs au frigo			PH	PH
GENTAMICINE	1,5%	NaCl 0,9%	30 jrs au frigo	PH			PH
TICARCILLINE	0,66%	NaCl 0,9%	30 jrs au frigo				PH
TOBRAMYCINE	2%	NR	NR				PH
VANCOMYCINE	1 ; 2,5 et 5%	EPPI ; G5% ; BSS	30 jrs <25°C 6 mois à -20°C puis 2 jrs à T°amb ou 8 jrs au frigo (1%) 15 jrs au frigo (2,5%) 30 jrs au frigo	PH	PH	PH	PH

BSS : balanced salt solution, CF : Clermont-Ferrand, CHNO : Centre hospitalier national d'ophtalmologie, EPPI : Eau pour préparation injectable, G5% : solution stérile de glucose 5%, HEH : Hôpital E. Herriot, HUG : Hôpitaux Universitaires de Genève, jrs : jours, NaCl 0,9% : solution stérile de chlorure de sodium 0,9%, NR : non renseigné, PH : préparation hospitalière, UI : unité internationale

Tableau 2 : Collyres antifongiques réalisés par les PUI de l'Hôpital E. Herriot, du CHU de Clermont-Ferrand, du CHNO et des Hôpitaux Universitaires de Genève

Principe actif	Concentration	Solvant	Conservation	HEH	CF	HUG	CHNO
AMPHOTERICINE B	0,25% 0,5%	G5%	15 jrs, T° : NR 30 jrs, T° : NR	PH	PM		PH
AMPHOTERICINE B – liposomale	5%	EPPI	6 mois T° amb			PH	
FLUCONAZOLE	2%	Pas de dilution	30 jrs, T° : NR			PH	PH
VORICONAZOLE	10%	NaCl 0,9% EPPI	15 jrs, T° : NR 90 jrs, T° : NR	PM	PM	PH	PH
CASPOFUNGINE	1%	NR	7 jrs, T° : NR				PH

CF : Clermont-Ferrand, CHNO : Centre hospitalier national d'ophtalmologie, EPPI : eau pour préparation injectable, G5% : solution stérile de glucose 5%, HEH : Hôpital E. Herriot, HUG : Hôpitaux Universitaires de Genève, jrs : jours NR : non renseigné, NaCl 0,9% : solution stérile de chlorure de sodium 0,9%, PH : préparation hospitalière, PM : préparation magistrale, T° : température, T° amb : température ambiante

Tableau 3 : Collyres antiamibiens réalisés par les PUI de l'Hôpital E. Herriot, du CHU de Clermont-Ferrand, du CHNO et des Hôpitaux Universitaires de Genève

Principe actif	Concentration	Solvant	Conservation	HEH	CF	HUG	CHNO
PHMB	0,02%	NR	30 jrs, T° amb		PM		PH

CF : Clermont-Ferrand, CHNO : Centre hospitalier national d'ophtalmologie, HEH : Hôpital E. Herriot, HUG : Hôpitaux Universitaires de Genève, jrs : jours, NR : non renseigné, PH : préparation hospitalière, PHMB : polyhexaméthylène biguanide, PM : préparation magistrale, T° amb : température ambiante.

Tableau 4 : Solutions ophtalmiques injectables anti-infectieuses réalisées par les PUI de l'Hôpital E. Herriot, du CHU de Clermont-Ferrand, du CHNO et des Hôpitaux Universitaires de Genève

Principe actif	Concentration	Solvant	Conservation	HEH	CF	HUG	CHNO
AMIKACINE	40 mg/mL	NaCl 0,9%	NR		PM		PH
AMPHOTERICINE B	50µg/mL	G5%	NR		PM		PH
CEFUROXIME	10 mg/mL	NaCl 0,9%	6 mois à -20°C puis 6 h T° amb ou 24 heures au frigo		PH		PH
CEFTAZIDIME	20 ; 25 mg/mL	NaCl 0,9% ou BSS	6 mois à -20°C puis 7 jrs au frigo ou 24 heures à T°amb		PH	PH	PH
VANCOMICINE	10mg/mL	NaCl 0,9% ou BSS	90 jrs à -20°C puis 8 jrs au frigo		PH	PH	PH

BSS : balanced salt solution, CF : Clermont-Ferrand, CHNO : Centre hospitalier national d'ophtalmologie, G5% : solution stérile de glucose 5%, HEH : Hôpital E. Herriot, HUG : Hôpitaux Universitaires de Genève, jrs : jours NR : non renseigné, NaCl 0,9% : solution stérile de chlorure de sodium 0,9%, PH : préparation hospitalière, PM : préparation magistrale, T° amb : température ambiante.

A partir de ces éléments, les ophtalmologues du CHU de Grenoble avaient défini cinq molécules dont la préparation est jugée prioritaire. Leur choix s'était arrêté sur la ticarcilline, la vancomycine, la gentamicine, l'amphotéricine B et le PHMB, l'objectif étant de pouvoir répondre à l'urgence en cas de kératite microbienne. Il convient de noter que pendant la rédaction de ce document, l'APROKAM®, une spécialité contenant 1% de céfuroxime, est arrivé sur le marché, dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte dans l'indication suivante : « Antibioprophylaxie des endophtalmies postopératoires après une chirurgie de la cataracte ».

2.1 Collyre de phényléphrine 2,5%

En 2010, la réanimation néonatale et la médecine néonatale souhaitaient évaluer la tolérance et l'efficacité de l'association du tropicamide 0,5% et de la phényléphrine 2,5% pour la réalisation des fonds d'œil. Mais, le collyre phényléphrine 2,5% n'est pas disponible sur le marché.

Contexte médical :

La rétinopathie du prématuré (ROP) se définit comme un développement vasculaire prolifératif et anormal de la rétine chez les enfants prématurés qui ont une vascularisation incomplète de la rétine.

La surveillance post-natale doit être très rigoureuse chez ces enfants et au moindre signe d'apparition de ces néo-vaisseaux, un traitement doit être envisagé (49).

Epidémiologie :

Il est estimé que 21 % des enfants prématurés, nés à moins de trente-sept semaines d'aménorrhée, développent une ROP, pouvant entrainer une cécité (50).

Le diagnostic et l'examen de référence :

L'examen de référence pour le diagnostic de la ROP est un fond d'œil systématique chez les enfants à risques.

Justification de l'étude :

La qualité de l'examen :

La première difficulté de l'examen du fond d'œil chez le prématuré repose sur la dilatation pupillaire. En effet, la dilatation pupillaire est souvent lente et incomplète, de l'ordre de 4 à 5 mm, en raison de l'immaturité du muscle dilatateur de l'iris chez l'enfant prématuré.

La seconde difficulté réside dans les effets indésirables associés aux agents mydriatiques.

L'agent mydriatique idéal devra entraîner une dilatation rapide et large de la pupille, sans avoir d'effets indésirables associés.

Les traitements conventionnels :

La pupille étant sous le contrôle du système nerveux autonome, les médicaments parasympatholytiques comme les sympathomimétiques sont alors utilisés.

Deux classes d'agents mydriatiques sont retrouvées : les agonistes adrénergiques, tel que la phényléphrine (NEOSYNEPHRINE®) et les antagonistes cholinergiques, tels que le tropicamide (MYDRIATICUM®), l'atropine et le cyclopentolate (SKIACOL®).

Actuellement, le cyclopentolate est contre-indiqué chez les enfants de moins d'un an. L'atropine est déconseillée du fait de sa mauvaise tolérance (51). Les services de réanimation néonatale et médecine néonatale du CHU de Grenoble utilisent le MYDRIATICUM® en monothérapie. Les résultats de la dilatation pupillaire sont toutefois peu probants. L'association d'un sympathomimétique et d'un parasympatholytique a montré à plusieurs reprises une supériorité dans la dilatation de la pupille versus l'utilisation d'une molécule seule. Mais, le choix du protocole de dilatation pupillaire doit aussi tenir compte de la survenue d'effets systémiques avec l'utilisation de certains collyres mydriatiques. Les effets systémiques retrouvés avec l'atropine et dans une moindre mesure avec le tropicamide sont une augmentation de la pression intraoculaire, une dilatation prolongée de la pupille gênant la vision, une photophobie, une sécheresse buccale, une tachycardie, une céphalée, de la fièvre, une constipation, des troubles psychologiques et du comportement. Pour la phényléphrine, on retrouve : une tachycardie et l'augmentation de la pression artérielle. Afin de réduire ces effets indésirables, des études en néonatologie et chez le nourrisson ont réalisé des protocoles avec des microgouttes. Les effets mydriatiques avec des microgouttes de 5µL semblent

comparables à ceux observés avec des gouttes standards, mais les effets systémiques apparaissent moins fréquents pour les auteurs (52,53).

L'association de la phényléphrine au tropicamide est déjà utilisée dans certains centres en France et des études récentes sont rassurantes quant à l'utilisation de l'association du point de vue de la tolérance et de l'efficacité. Les concentrations de phényléphrine varient de 2,5% à 10%, mais le dosage 2,5% a montré une meilleure tolérance pour une efficacité comparable (54).

Dans ce contexte, il était nécessaire d'évaluer la tolérance et l'efficacité l'association du tropicamide et phényléphrine dans les services de réanimation néonatale et médecine néonatale.

Contexte pharmaceutique :

La phényléphrine 2.5% est non disponible sur le marché et n'est fabriquée que par la pharmacie de l'Hôpital Pellegrin, au CHU de Bordeaux. Une convention inter-établissement, pour l'achat de ce collyre, a été envisagée. Mais, cette solution a été écartée du fait de la courte stabilité de la préparation (8 jours) entraînant des problèmes de logistique et de coût. Le Laboratoire de Pharmacotechnie du CHU de Grenoble est alors sollicité pour réaliser cette préparation, à l'aide des fiches de fabrication fournies par la pharmacie de l'Hôpital Pellegrin, au CHU de Bordeaux.

2.2 Collyres anti-infectieux

2.2.1 Les collyres de ticarcilline, gentamicine, vancomycine

La trithérapie ticarcilline-gentamicine-vancomycine trouve tout son intérêt dans le traitement probabiliste des kératites bactériennes sévères (43,55,56). Ces collyres peuvent également être utilisés comme traitement adjuvant dans l'endophtalmie aigüe (57).

Contexte médical :

Les kératites bactériennes sévères ont un pronostic visuel péjoratif avec notamment des risques de survenue de perforation cornéenne et d'endophtalmie (55,58,59). Leur prise en charge reste une urgence thérapeutique dont l'objectif est d'éradiquer rapidement les agents infectieux (43).

Epidémiologie :

La kératite bactérienne sévère sans facteur de risque est rare (59). Chez les sujets jeunes, le facteur de risque principal est le port des lentilles de contact, (55,58,59) tandis que chez les sujets plus âgés, il s'agit des pathologies de la surface cornéenne (55). Les germes responsables de cette infection varient en fonction des facteurs de risques :

- Chez les porteurs de lentilles de contact : les bacilles à Gram négatif
- Chez les autres patients : les staphylocoques et les streptocoques (59).

Le diagnostic et l'examen de référence :

La kératite bactérienne se manifeste par l'apparition d'un œdème cornéen, d'une rougeur conjonctivale, de sécrétions purulentes, d'une photophobie, d'une baisse de l'acuité visuelle et de douleurs intenses. La forme grave se définit par un infiltrat cornéen supérieur à 2mm, une localisation centrale à moins de 3mm de l'axe optique, une réaction inflammatoire de la

chambre antérieure, une lésion infiltrant plus de 50% du stroma, une aggravation malgré un traitement antibiotique topique de 24 heures, une sclérite et/ou une endophtalmie associée (43,55,56,60). L'endophtalmie se définit quant à elle par une hyalite du segment postérieur objectivée par lampe à fente ou par échographie. L'examen permettant le diagnostic microbiologique est réalisé par grattage cornéen profond, si possible avant tout traitement anti-infectieux, et après rinçage de la surface oculaire. Le produit de grattage est étalé sur lame, puis coloré au Gram et au May-Grünwald-Giemsa (MGG) pour examen direct. Il est également ensemencé dans une gélose chocolat POLYVITEX® et un milieu POTAGERM®.

Les traitements conventionnels :

Le traitement des kératites bactériennes est indispensable, il doit être adapté et rapide car l'abcès cornéen peut gravement menacer le pronostic visuel. En l'absence de critère de gravité ou de facteur de risque, le traitement s'effectue en ambulatoire à l'aide d'un traitement antibiotique adapté en mono- ou en bithérapie (43,59,60). En 2004, l'AFSSaPS recommandait :

- La ciprofloxacine pour la plupart des abcès, ulcères et kératites dus à des bacilles à Gram négatif ou à des staphylocoques sensibles à la méticilline,
- Les aminosides, les fluoroquinolones, la bacitracine, la polymyxine B, l'acide fusidique et la rifamycine pour les kératites simples et les ulcères,
- Les tétracyclines pour les kératites simples.

Le tableau 5 rassemble les différents antibiotiques topiques commercialisés en France et leur spectre d'activité.

En présence de facteurs de risques, de critères de gravité ou en l'absence de réponse au traitement après 24 heures, il convient de mettre en place un traitement intensif à doses soutenues, associant deux ou trois molécules différentes, comprenant ou non des collyres

hospitaliers. Les associations les plus retrouvées dans la littérature sont la bithérapie vancomycine et ceftazidime (53,54) et la trithérapie ticarcilline-gentamicine-vancomycine. (TGV) (43,55,56,59,61). L'antibiothérapie est ensuite adaptée selon les résultats de l'antibiogramme. L'intérêt de cette trithérapie réside dans le spectre couvert. En effet, laticarcilline, une B-lactamine, et la gentamicine, un aminoside, sont actifs contre les bactéries à Gram négatif. Le glycopeptide vancomycine est efficace contre les germes à Gram positif dont les staphylocoques résistants à la méticilline, et les cocci à Gram négatif (59). La vancomycine agit également en synergie avec les aminosides, dont la gentamicine, et permet le traitement des kératites à *S. pneumoniae* résistantes aux pénicillines (62).

Tableau 5 : Les différents antibiotiques topiques commercialisés en France et leur spectre d'activité

Produit	DCI	Dosage	Laboratoire	Forme galénique	Spectre					
					Gram +			Gram -		
					SMS	SMR	Streptocoques	H. Influ	P. aeru	Entérobact éries
FUCITHALMIC®	Acide fusidique	1%	LEO Pharma	Gel	S		I	R		
GENTALLINE®	Gentamicine	0,30%	MSD France	Collyre	S	40 à 60 % S	R	S	5 à 40% S	S
TOBRABACT®	Tobramycine	0,30%	MEDICOM HEALTHCARE LTD	Collyre	S	R	R	S	5 à 40% S	S
TOBREX®			ALCON	Collyre et pommade						
AUREOMYCINE® EVANS	Chlortétracycline	1%	DB PHARMA	Pommade	S	70 à 80 % S	20 à 90 % S	10 % S	R	
CILOXAN®	Ciprofloxacine	0,30%	ALCON	Collyre et pommade	S	R	I	S	1 à 45% S	0 à 13% S
CHIBROXINE®	Norfloxacine	0,30%	THEA	Collyre	0 à 16 % S	R			0 à 45% S	0 à 65% S
EXOCINE®	Ofloxacine	0,30%	ALLERGAN	Collyre	S	R	I	S	45 à 85% S	15 à 25% S
AZYTER®	Azithromycine	15mg/g	THEA	Collyre	S	70 à 80 % S	16% à 70% S	S	R	R
RIFAMYCINE® CHIBRET	Rifamycine	1MUI/100g	THEA	Collyre et pommade	S	2 à 30% S	S	S	R	R
ATEBEMYXINE®	Néomycine	34 000 UI	CHAUVIN	Collyre et pommade	S	R	R	25 à 35% S	S	10 à 20% S
	Polymyxine B	100 000 UI			R				S	S
CEBEMYXINE®	Néomycine	34 000 UI	CHAUVIN	Collyre et pommade	S	R	R	25 à 35% S	S	10 à 20% S
	Polymyxine B	100 000 UI			R				S	S

H. influ. : *Haemophilus influenzae*, I : sensibilité intermédiaire, P. aeru. : *Pseudomonas aeruginosa*, S : sensible, SMS : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline, SMR : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, R : résistant.

2.2.2 Le collyre d'amphotéricine B

L'intérêt de ce collyre réside dans le traitement des kératites fongiques. Ce travail a été mené avec le Laboratoire de Contrôle et de Développement du CHU de Clermont-Ferrand dans le cadre d'une étude de stabilité des collyres et des solutions intra-vitréennes d'amphotéricine B.

Contexte médical :

La virulence des agents pathogènes et la difficulté diagnostic aggravent le pronostic des infections fongiques ophtalmiques.

Epidémiologie :

Moins de 1% des cas d'infection cornéenne correspondent à des kératites fongiques, soit quelques dizaines de cas par an en France (46). Mais, leur nombre risque de s'accroître avec l'usage intensif des corticoïdes et des immunosuppresseurs (63,64). En effet, les traitements par corticoïdes ou antibiotiques, les maladies préexistantes des yeux et les déficits immunitaires sont des facteurs prédisposant à une infection fongique. Cette infection peut également survenir sur des cornées normales, après un traumatisme avec des matières organiques lors du jardinage.

Les endophtalmies fongiques sont encore moins fréquentes que les kératites fongiques (64).

Les agents pathogènes retrouvés dans les pays à climat tempéré sont principalement des levures (*Candida*) et des champignons filamenteux (*Fusarium*, *Aspergillus*) (45,48,64).

Le diagnostic et l'examen de référence :

Ce type d'infection se caractérise par la présence d'infiltrats blancs ou jaunâtres dans le stroma cornéen, accompagnés ou non par une anomalie de l'épithélium cornéen et associés à

des signes d'inflammation. L'examen permettant le diagnostic microbiologique est réalisé par grattage cornéen profond, si possible avant tout traitement anti-infectieux, et après rinçage de la surface oculaire. Le produit de grattage est étalé sur lame, puis coloré au Gram, May-Grünwald-Giemsa (MGG) lent ou Grocott pour examen direct. Un milieu de culture avec antibiotique et sans inhibiteur est ensemencé pour la culture. Des antifongigrammes peuvent être réalisés. L'utilisation de la PCR est en cours d'évaluation (64).

Justification de la préparation:

Dans cette indication, les collyres antifongiques ont prouvé leur efficacité (46) et contribuent à améliorer sensiblement la prise en charge de ces infections, du fait d'une augmentation de la concentration en antimycosique à la surface oculaire par rapport à une administration systémique. En effet, les agents antimycotiques atteignent difficilement la cornée profonde par faible biodisponibilité.

Quatre classes d'antifongiques sont utilisées : les polyènes comme la natamycine ou l'amphotéricine B, la flucytosine, les azolés tels que le voriconazole, le fluconazole ou le posaconazole et les échinocandines dont la caspofungine. Le tableau 6 récapitule les différents antifongiques disponibles en France ainsi que leurs spectres d'activité.

Seule la natamycine NATACYN® est une spécialité commerciale, mais elle est disponible uniquement sur ATU nominative. L'absence de spécialités commerciales rapidement disponibles a amené les PUI à réaliser ces préparations ophtalmiques afin d'initier rapidement un traitement, puis de pouvoir l'adapter en fonction de l'antifongigramme. Parmi ces différents antifongiques, l'amphotéricine B est un traitement de choix, particulièrement pour les infections à *Candida* (11,23,46,65) et fait partie de nombreux schémas thérapeutiques proposés dans la littérature pour le traitement des infections fongiques ophtalmiques (45,46,64).

Tableau 6 : Spectres d'activité des différents antifongiques disponibles en France

Classes thérapeutiques	DCI	Spécialités	Spectre				Références bibliographiques
			LEVURES		FILAMENTEUX		
			Candida albicans	*Candida* non *albicans*	*Fusarium*	*Aspergillus*	
Polyènes	Amphotéricine B	FUNGIZONE®	+	+/-	+	+	AMM* (66–68)
	Amphotéricine B liposomale	AMBISOME®					
	Amphotéricine B complexée	ABELCET®					
	Natamycine	NATACYN®	+	+	+	+	ATU
Pyrimidines	5 Fluorocytosine	ANCOTIL®	+		-	+/-	AMM* (69)
Azolés	Fluconazole	TRIFLUCAN®	+	+/-	-	-	AMM*(70–73)
	Itraconazole	SPORANOX®	+	+/-	-	+	
	Voriconazole	V-FEND®	+	+	+	+	
	Posaconazole	NOXAFIL®	+	+	+	+	
Echinocandines	Caspofungine	CANCIDAS®	+	+	+/-	+	AMM* (74–76)
	Micafungine	MYCAMINE®	+	+	-	+	
	Anidulafungine	ECALTA®	+	+			

* AMM obtenue pour une autre voie d'administration que la voie ophtalmique

2.2.3 Le collyre de PHMB

Ce collyre présente un intérêt dans le traitement des kératites amibiennes dues à *Acanthamoeba*.

Contexte médical :

Acanthamoeba spp. est une cause rare mais grave de kératites microbiennes. La symptomatologie clinique non spécifique peut conduire à un retard de diagnostic, diminuant les chances de guérison sans séquelles. L'amélioration des stratégies thérapeutiques associée à un diagnostic plus précoce a permis d'améliorer le pronostic visuel.

Epidémiologie :

Les kératites amibiennes sont rares ; elles correspondent à 1 cas pour 10 000 consultants en ophtalmologie (77). Le facteur de risque principal est le port des lentilles de contact, en particulier le non respect des règles d'hygiène contactologique. Elle touche ainsi essentiellement des sujets jeunes et immunocompétents (78).

L'amibe responsable appartient au genre *Acanthamoeba* ; protozoaire saprophyte et ubiquitaire (79). Il se caractérise par l'existence de deux états que l'on retrouvera au niveau de la cornée : la forme végétative (trophozoïte) capable de se déplacer et la forme kystique très résistante (80). Les infections oculaires, autres que cornéennes, dues à *Acanthamoeba* sont très rares : on ne retrouve dans la littérature qu'un cas d'uvéite survenu en 1974 (81) et un cas d'endophtalmie endogène survenu chez un patient immunodéprimé (78,82).

Le diagnostic et l'examen de référence :

Cette infection ophtalmique est d'évolution chronique et débute par des symptômes non spécifiques. Elle se manifeste par une photophobie associée à une sensation de corps étranger. Progressivement la douleur augmente, puis l'on retrouve un abcès cornéen associé à une kératonévrite radiaire et à une baisse de l'acuité visuelle.

L'examen permettant le diagnostic microbiologique est réalisé par grattage cornéen et prélèvement de l'étui des lentilles. Le produit de grattage est étalé sur lame pour l'examen direct. Un milieu de culture bactopeptone agar et suspension d'*E. coli* tués est ensemencé pour la culture. Une PCR peut également être réalisée.

Le traitement :

Le traitement antiamibien est nécessaire pendant des mois afin d'éviter les récidives dues à la forte résistance des kystes (46,78,83).

Il est généralement mis en route avant même d'avoir obtenu les résultats parasitologiques car plus il sera initié rapidement, plus il sera efficace ; la mise en évidence du parasite étant par ailleurs très difficile. L'objectif du traitement est d'avoir une action à la fois sur les kystes et sur les trophozoïtes de l'amibe. Actuellement trois familles de molécules sont utilisées dans la prise en charge des kératites amibiennes : les biguanides, les dérivés diamidines

aromatiques et les antibiotiques/antifongiques possédant des propriétés amœbicides. Le tableau 7 présente toutes les molécules utilisées et leur spectre d'activité sur les deux formes d'*Acanthamoeba* (11,46,77,84).

Tableau 7 : Spectres d'activité des différentes molécules utilisées dans le traitement des kératites amibiennes

Classes	Molécules	Activité *in vitro* sur les trophozoïtes	Activité *in vitro* sur les kystes	Références bibliographiques
Biguanides	Chlorhexidine	+++	+++	(46,77,84)
	Polyhexaméthylène biguanide (PHMB)	+++	+++	
	Picloxydine (VITABACT®)		++	(46,84)
Diamidines aromatiques	Propramidine iséthionate (BROLENE®)	+++	++	(46,85)
	Hexamidine (DESOMEDINE®)	NR	++	(46,84)
Antibiotiques / antifongiques amœbicides	Aminoglycosides	NR	0	(46)
	Colimycine	NR	++	(46,84)
	Polymyxine B	NR	++	(46)
	Rifamycine	NR	+	
	Fluoroquinolones	NR	+	
	Azolés	+	0	(77)
	Imidazolés	NR	+	(46)
	Néomycine	++	0	(77)

NR : non renseigné, 0 : inactif, + : faiblement actif, ++ : modérément actif, +++ : très actif

La chlorhexidine et le PHMB possèdent la meilleure activité kysticide (46). Ils ont été utilisés avec succès en monothérapie. Cependant, les protocoles thérapeutiques les plus communément utilisés combinent un biguanide et un autre agent, surtout une diamidine, (46,86) dans l'hypothèse d'obtenir un effet amœbicide synergique et d'éviter l'apparition de résistance (87). La résistance à l'action kysticide des diamidines aromatiques est beaucoup plus fréquente qu'avec les biguanides. De ce fait, leur prescription en monothérapie n'est pas recommandée (88). Ces molécules ont une bonne tolérance bien que la survenue d'une kératopathie toxique soit possible en cas de traitement prolongé par la propamidine (89). L'efficacité de l'association biguanide/diamidine a été démontrée à travers plusieurs séries de cas (87,89–92).

L'ajout d'agents imidazolés par voie systémique est limité aux cas pour lesquels il existe un risque de dissémination (78).

Seule l'hexamidine DESOMEDINE® est commercialisée en France. Le propamidine iséthionate BROLENE® est une spécialité commerciale anglaise, disponible en France uniquement sur ATU nominative. Les collyres de chlorhexidine et de PHMB sont disponibles uniquement sous forme de préparation magistrale ou hospitalière. Enfin, il faut souligner que le PHMB et la chlorhexidine sont contre-indiqués par voie oculaire (93). Néanmoins, dans ce cas précis d'atteinte oculaire, la balance bénéfice-risque est en faveur de leur utilisation du fait du mauvais pronostic visuel des kératites amibiennes.

3. Critères décisionnels

Le pharmacien a le pouvoir de décision sur l'exécution de chaque préparation et engage pleinement sa responsabilité dans la réalisation et la délivrance de cette préparation. Il ne peut se soustraire à l'acte de préparation qu'en cas d'impossibilité découlant des textes en vigueur, ou lorsque la préparation est dangereuse ou non conforme à l'état des connaissances scientifiques, médicales et techniques, ou par défaut de moyens techniques adaptés.

Il est donc nécessaire de posséder au minimum une indication, un dosage et une posologie validés ainsi que l'existence de cas rapportés en faveur de l'utilisation de cette préparation, avant de réaliser une étude de faisabilité.

Ensuite, la démarche décisionnelle suit globalement la logique présentée dans la figure 3. Ainsi, en fonction des résultats de la recherche bibliographique et de l'évaluation des besoins humains et techniques nécessaires, la préparation sera ou non envisagée. Globalement, une préparation dont les matières premières sont disponibles et dont la formulation ne contient pas d'excipient à effet notoire pourra être testée si le matériel nécessaire, les locaux et le personnel formé sont disponibles pour la réalisation de la préparation et des contrôles. Dans le cas contraire, le pharmacien doit le notifier au prescripteur et proposer, si possible, une alternative comme la sous-traitance ou l'optimisation de la formulation.

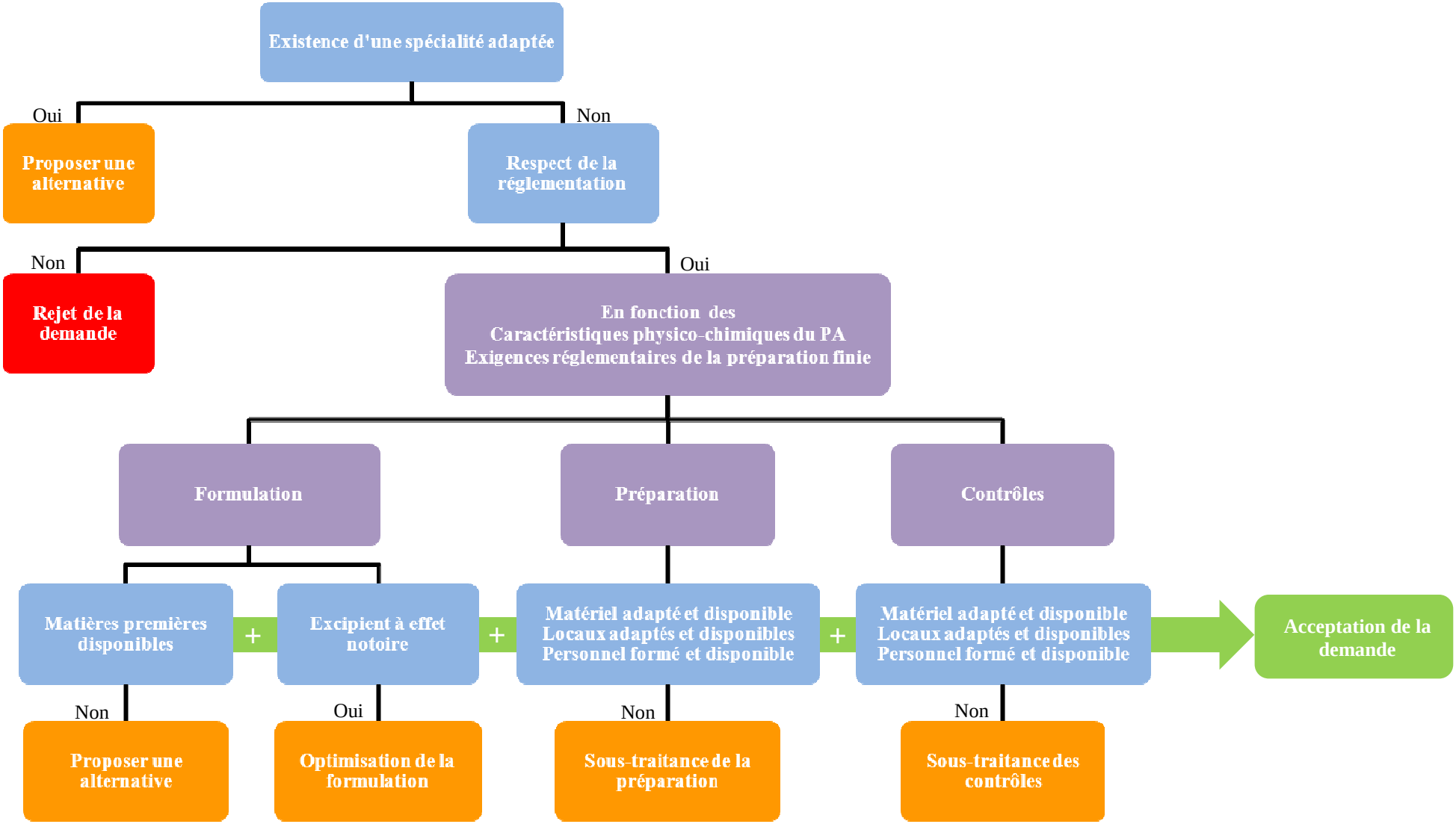


Figure 3 : Logigramme décisionnel concernant la faisabilité d'une préparation

PARTIE III: RESULTATS DES ETUDES DE FAISABILITE REALISEES POUR SIX COLLYRES ET DISCUSSION

Devant l'absence de spécialités commerciales adaptées à leur exercice clinique, les prescripteurs du CHU de Grenoble ont souligné l'intérêt de disposer de six collyres, en particulier : un collyre de phényléphrine 2,5%, d'amphotéricine B 2,5 mg/mL, de PHMB 0,02%, de gentamicine 15 mg/mL, de ticarcilline 6 mg/mL et de vancomycine 50 mg/mL. Chacune de ces préparations remplissaient les pré-requis élémentaires à une étude de faisabilité, à savoir une indication, un dosage et une posologie validés ainsi que l'existence de cas rapportés publiés les utilisant. Elles respectaient également la réglementation en vigueur puisqu'aucune substance dangereuse ou interdite n'était utilisée (2). Dans ce contexte, les études de faisabilité étaient légitimes. Elles rendaient essentiellement compte d'une recherche de formulations optimisées, mais également de l'évaluation des moyens humains, techniques et matériels concernant leur préparation et leurs contrôles physique, chimique et microbiologique. Leur pertinence a été jugée à partir des données bibliographiques concernant les excipients et aux risques inhérents à de telles préparations.

1. Le collyre de phényléphrine

L'intérêt de la mise à disposition de ce collyre réside dans l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'association du tropicamide 0,5% et de la phényléphrine 2,5%, pour la réalisation des fonds d'œil chez les prématurés hospitalisés en service de médecine néonatale au CHU de Grenoble. Le but est d'obtenir une dilatation pupillaire large en limitant la survenue d'effets secondaires systémiques. Ainsi, toute la problématique de cette préparation tient dans sa formulation afin d'améliorer sa tolérance. (Annexe 2)

Dans un premier temps, la composition qualitative des différents collyres commercialisés ou préparés en France ou aux USA a été évaluée (Tableau 8).

Les formulations des laboratoires Akorn et Alcon ne semblaient pas optimales du fait de la présence de chlorure de benzalkonium, pouvant entraîner une irritation oculaire (94). La formulation du laboratoire Falcon contient également un excipient à effet notoire le bisulfite de sodium pouvant entraîner des allergies sévères par voie orale (95). Il y aurait donc un risque d'allergie si un excédent de collyre coulait le long de la joue de l'enfant et était ingéré.

En l'absence de ces différents excipients, la formulation du CHU de Bordeaux semblait plus adaptée. En effet, elle passe par la préparation d'une solution tampon servant à la dilution des unidoses de NEOSYNEPHRINE® FAURE 10%. Cette formulation sans conservateur organo-mercuriel ni sulfite comporte des excipients à effets notoires. Mais, l'acide borique, le borax et l'EDTA sont considérés comme étant bien tolérés au niveau oculaire (96).

La solution tampon est préparée en ZAC dans un premier temps, à partir des poudres de borax, d'acide borique et d'édétate de sodium diluée dans de l'EPPI. Puis, le tampon subit une double filtration stérilisante sous HFAL, avant d'être utilisé pour diluer au quart les unidoses de NEOSYNEPHRINE® FAURE 10%. Cette solution est ensuite répartie aseptiquement dans des seringues stériles en polycarbonate. Ces collyres sont conservés vingt-quatre heures au réfrigérateur. Les collyres ainsi préparés sont isotoniques et présentent un pH basique de l'ordre de 8,8. Ce pH est tout à fait tolérable lors d'une instillation ponctuelle.

Suite à ce travail, la préparation du collyre de phényléphrine a été initiée et 83 collyres ont été préparés en 2011. Fort de cette expérience, de nombreux points d'amélioration possible sont apparus, notamment la réduction du temps de préparation et du risque septique. Cela passe par l'optimisation de la dilution des unidoses de NEOSYNEPHRINE® FAURE 10% et par la réalisation d'une étude de stabilité du collyre. En effet, une dilution avec une solution

de chlorure de sodium 0,9% a été envisagée. Les premiers tests effectués ont été concluants et le temps de préparation diminué à 25 minutes.

Tableau 8 : Composition qualitative de différents collyres de phényléphrine commercialisés ou préparés en France ou aux USA

Laboratoire ou Hôpital	Nom spécialité	Dosage	Composition	Excipient à effet notoire	Fonction	Effets indésirables	Références
Akorn	AK-DILATE®	2,50%	Sodium phosphate dibasique	Oui (Na)	Tampon		(95)
			Sodium phosphate monobasique	Oui (Na)	Tampon		
			Sodium hydroxyde ou acide phosphorique		Ajustement du pH		
			EPPI		Solvant		
			Chlorure de benzalkonium	Oui	Conservateur	Irritation oculaire	
Alcon	MYDFRIN®	2,50%	Acide borique	Oui	Conservateur	CI enfant<3ans	
			Sodium bisulfite	Oui (Na)	Conservateur, antioxydant	Risques d'allergies sévères	
			Edetate disodique	Oui (Na)	Agent chélatant Conservateur		
			Sodium hydroxyde ou acide chlorhydrique		Ajustement du pH		
			EPPI		Solvant		
			Chlorure de benzalkonium	Oui	Conservateur	Irritation oculaire	
Falcon	PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE OPHTHALMIC SOLUTION®	2,50%	Acide borique	Oui	Conservateur	CI enfant<3ans	
			Sodium bisulfite	Oui (sulfite)	Conservateur, antioxydant	Risques d'allergies sévères	
			Edetate disodique	Oui (Na)	Agent chélatant Conservateur		
			Sodium hydroxyde ou acide chlorhydrique		Ajustement du pH		
			EPPI		Solvant		
Europhta	NEOSYNEPHRINE® FAURE	5 et 10%	Acide borique	Oui	Conservateur	CI enfant<3ans	
			Sodium borate	Oui (Na)	Conservateur		
			Edetate disodique	Oui (Na)	Agent chélatant Conservateur		
			EPPI		Solvant		
			Thiomersal*	Oui	Conservateur	Risque d'allergies	
CHU de Bordeaux		2,5%	Acide borique	Oui	Conservateur	CI enfant<3ans	
			Sodium borate	Oui	Conservateur, agent tampon,	CI enfant<3ans	
			Edetate disodique	Oui (Na)	Agent chélatant Conservateur		
			EPPI		Solvant		

*Uniquement dans les récipients unidoses, CI enfant<3ans : contre-indiqué chez les enfants de moins de 3 ans, EPPI : Eau pour préparation injectable, Na : sodium

2. Les collyres anti-infectieux

2.1 Les collyres de ticarcilline, gentamicine et vancomycine

L'utilisation de ces collyres est réservée aux kératites bactériennes graves et au traitement adjuvant des endophtalmies. Leurs études de faisabilité ont été axées principalement sur leur formulation à partir de spécialités commerciales stériles afin de réduire le risque septique. La préparation du collyre de ticarcilline 6mg/mL n'a pas posé de réelles difficultés du fait de la disponibilité d'une spécialité commerciale injectable exempte d'excipients et de sa relative facilité de réalisation et de contrôle. Une reconstitution suivie de deux dilutions successives avant sa répartition aseptique ont été réalisées, permettant d'obtenir un collyre de pH =5,5 et proche de l'isotonie.

Le collyre de gentamicine 15mg/mL peut être réalisé à partir de différentes spécialités dont les compositions sont présentées dans le tableau 9 et comparées à celle de la GENTALLINE® 0,3%. C'est dans ce choix de matière première que l'étude de faisabilité prend tout son intérêt. En effet, les spécialités du laboratoire BBRAUN n'étaient pas utilisables pour la réalisation de collyre car leur concentration en gentamicine est inférieure à celle recherchée pour cette préparation ophtalmique : 1 et 3mg/mL. Par contre, les deux autres formulations sont comparables puisqu'elles contiennent toutes les deux des conservateurs à effet notoire : un sulfite et deux parabènes, le para-hydroxybenzoate de méthyle et le para-hydroxybenzoate de propyle, appelés également methyl parabène et propyl parabène.

Les sulfites sont des antioxydants, pouvant entraîner des réactions allergiques. Ainsi, le metabisulfite de sodium, présent dans la formulation du laboratoire MSD, a déjà entrainé des cas de dermatite suite à l'instillation de préparation ophtalmique (97,98). Or, ce n'est pas le cas de l'hydrosulfite de sodium contenu dans la formulation du laboratoire PAN PHARMA.

Par ailleurs, les parabènes sont des allergisants modérés. Un effet sur la spermatogénèse a été rapporté chez le rat pour le para-hydroxybenzoate de propyle, appelé aussi propyl parabène. Mais, l'étude a été critiquée par de nombreuses agences sanitaires, en raison du manque d'homogénéité et de la taille des populations ainsi que de la courte durée de l'étude (99). Malgré le débat autour de l'utilisation des parabènes, ces conservateurs restent très utilisés en cosmétologie, dans l'industrie alimentaire et dans de nombreuses spécialités pharmaceutiques. Ces formulations ainsi que celle du collyre respectent les concentrations maximales autorisées de 0,4% pour chaque parabène et de 0,8% pour l'ensemble de tous les parabènes présents (27).

Dans ce contexte, il semble plus judicieux d'utiliser la formulation PAN PHARMA à 160mg/mL puisqu'elle contient la même quantité d'excipients que la spécialité à 80mg/2mL, mais ils seront deux fois plus dilués.

Le collyre pourra être préparé par dilution de 1,88mL de la spécialité PAN PHARMA à 160mg/mL et réalisation d'un QSP 10mL avec du NaCl 0,9%, avant sa répartition aseptique dans des flacons en verre brun de type I. Le filtre utilisé devra être en ester de cellulose afin d'éviter toutes interactions avec la gentamicine. La préparation pourra ensuite être conservée sept jours au réfrigérateur (100).

La discussion autour de la formulation du collyre de vancomycine 50mg/mL s'articule autour du choix du solvant de dilution, puisque la spécialité commerciale VANCOMYCINE® 500mg du laboratoire Mylan présente les grands intérêts d'être stérile et de ne pas contenir d'excipient. Ce choix est guidé par les pH et les osmolalités observés selon les différents solvants, car ces caractéristiques physiques conditionnent la bonne tolérance du collyre et ainsi l'observance du patient. Chédru-Legros *et al.* ont comparés les collyres dilués dans le BSS, le glucose 5% et le NaCl 0,9%. (Tableau 10) Du point de vue de la tolérance, le BSS est le plus adapté puisque le collyre ainsi obtenu présente le pH le plus élevé, 5,5, et une

osmolalité correcte à 349mOsm/kg. Mais, ce collyre est moins stable ; seulement 30 jours au frigo selon le CHNO contre 6 mois à -20°C quand la dilution s'effectue avec du glucose 5% (34). Cela s'explique par le fait que la solution de vancomycine soit plus stable pour un pH proche de 3. Dans le cadre d'une préparation magistrale et dans l'intérêt des patients, le BSS est préférable. Le collyre sera donc préparé par reconstitution du flacon de VANCOMYCINE® à l'aide de 10 ml de BSS. Il sera ensuite réparti aseptiquement dans des flacons stériles en verre brun de type I et conservé au réfrigérateur 4 jours après leur ouverture (101).

Tableau 9 : Composition des différentes spécialités commerciales contenant de la gentamicine

Laboratoire	Nom de spécialité	Dosage	Composition	Quantité (mg)	Dose ophtalmique usuelle (mg/ml)	Excipient à effet notoire	Fonction	Effets indésirables
MSD France	GENTALLINE®	10mg/1mL	Methyl parabène	1,3	0,4%	Oui	Conservateur	Réaction allergique par voie orale, oculaire et topique. Irritation cutanéo-muqueuse, prurit.
			Propyl parabène	0,2	0,4%	Oui	Conservateur	
			Sodium metabisulfite	1,625		Oui	Conservateur	Réactions allergiques par voie orales
			Edetate disodique	0,1		Oui		Sodium
		40mg/2mL	Methyl parabène	2,6	0,4%	Oui	Conservateur	Réaction allergique par voie orale, oculaire et topique Irritation cutanéo-muqueuse, prurit.
			Propyl parabène	0,4	0,4%	Oui	Conservateur	
			Sodium metabisulfite	3,25		Oui	Conservateur	Réactions allergiques par voie orales
			Edetate disodique	0,2		Oui		Ceux du sodium
		80mg/2mL	Idem 40mg/2mL					
		160mg/2mL	Methyl parabène	1,6	0,4%	Oui	Conservateur	Réaction allergique par voie orale, oculaire et topique Irritation cutanéo-muqueuse, prurit.
			Propyl parabène	0,2	0,4%	Oui	Conservateur	
			Sodium metabisulfite	3,25		Oui	Conservateur	Réactions allergiques par voie orales
			Edetate disodique	0,2		Oui		Ceux du sodium
B BRAUN	GENTAMICINE® BBM	80mg/80mL	Sodium chlorure	9		Oui		
		240mg/80mL	Idem 80mg/80mL					
		360mg/120mL	Idem 80mg/80mL					
PAN PHARMA	GENTAMICINE® PAN	10mg/1mL	Sodium hydrosulfite	1,63		Oui	Conservateur	Réactions allergiques par voie orales
			Propyl parabène	0,2	0,4%	Oui	Conservateur	Réaction allergique par voie orale, oculaire et topique Irritation cutanéo-muqueuse, prurit.
			Methyl parabène	1,3	0,4%	Oui	Conservateur	
		40mg/2mL	Sodium hydrosulfite	3,26		Oui	Conservateur	Réactions allergiques par voie orales
			Propyl parabène	0,4	0,4%	Oui	Conservateur	Réaction allergique par voie orale, oculaire et topique Irritation cutanéo-muqueuse, prurit.
			Methyl parabène	2,6	0,4%	Oui	Conservateur	
			Edétate disodique	0,2		Oui		Teneur en sodium
		80mg/2mL	Sodium hydrosulfite	3,26		Oui	Conservateur	Réactions allergiques par voie orales
			Propyl parabène	0,4	0,4%	Oui	Conservateur	Réaction allergique par voie orale, oculaire et topique Irritation cutanéo-muqueuse, prurit.
			Methyl parabène	2,6	0,4%	Oui	Conservateur	
		160mg/2mL	Sodium hydrosulfite	3,26		Oui	Conservateur	Réactions allergiques par voie orales
			Propyl parabène	0,2	0,4%	Oui	Conservateur	Réaction allergique par voie orale, oculaire et topique Irritation cutanéo-muqueuse, prurit.
			Methyl parabène	1,6	0,4%	Oui	Conservateur	
MSD France	GENTALLINE®	0,30%	Tampon phosphate			Oui	Tampon	Ceux du sodium
			Sodium chlorure			Oui		
			Benzalkonium chlorure	0,25	0,15-0,5	Oui	Conservateur	Irritation oculaire, hypersensibilité
			Eau purifiée				Solvant	

Tableau 10 : Comparaison de l'osmolalité et du pH des collyres de vancomycine 50 mg/mL selon leur solvant de reconstitution

	pH			Osmolalités		
	BSS	NaCl 0,9%	Glucose 5%	BSS	NaCl 0,9%	Glucose 5%
Vancomycine 50 mg/mL	5,82	4,02	3,77	344	331	351

BSS : balanced salt solution, Glucose 5% : solution stérile injectable de glucose 5%, NaCl 0,9% : solution stérile injectable de chlorure de sodium 0,9%

2.2 Le collyre d'amphotéricine B

Ce collyre permettrait le traitement des infections fongiques ophtalmiques. Seul le collyre NATACYN® est disponible mais est soumis à une ATU nominative. En l'absence de spécialités commerciales rapidement disponibles, certaines PUI préparent un collyre d'amphotéricine B à partir soit de la FUNGIZONE®, soit de l'AMBISOME®, la forme liposomale de l'amphotéricine B. Le choix de la matière première est déterminant, tant du point de vue de la tolérance, que de la pharmacocinétique ou de la stabilité du collyre. En effet, la formulation de la FUNGIZONE® contient du désoxycholate de sodium, excipient nécessaire à la solubilisation de l'amphotéricine B très hydrophobe. Or cet excipient rend l'instillation douloureuse, bien que le pH et l'osmolalité de cette formulation soient favorables ; pH = 7,4 et osmolalité =320 mOsm/kg. Cela diminue l'observance, aggravant les symptômes de l'infection fongique et risquant de diminuer l'efficacité du traitement (23). La formulation liposomale de l'amphotéricine B semble moins toxique pour l'œil que l'amphotéricine désoxycholate ou l'amphotéricine B lipide complexe issue d'ABELCET® du fait de la localisation de l'amphotéricine B dans la bicouche lipidique (68) qui limite son contact avec les cellules épithéliales (23).

Le second intérêt de cette formulation liposomale est sa pharmacocinétique. En effet, une première étude a été réalisée en 1995 sur des yeux de lapin (102,103). Les auteurs ne retrouvaient pas de différence de concentration d'amphotéricine B après instillation sous forme libre ou sous forme liposomale, mais les taux après instillation d'amphotéricine B liposomale étaient remarquablement stables. Les liposomes semblent diminuer la clairance de

l'amphotéricine B au niveau de l'œil, agissant comme un réservoir pour la molécule. Ces préparations, bien qu'ayant des profils pharmacocinétiques différents, présentent une néphrotoxicité réduite. De plus, l'efficacité clinique de l'AMBISOME® est supérieure à celle de l'amphotéricine B classique. En conséquence, il est possible d'administrer aux patients des doses plus élevées pendant des périodes plus longues, avec une toxicité relativement faible par rapport à celle de l'amphotéricine B conventionnelle.

Un dernier avantage à cette formulation est sa stabilité : six mois à température ambiante (23) contre 7 à 15 jours entre +4 et +8°C pour le collyre réalisé à partir de FUNGIZONE® (données personnelles non publiées,46). Ce délai de conservation pourrait permettre de préparer ces collyres à l'avance et d'initier rapidement le traitement avec un produit contrôlé d'un point de vue physico-chimique et microbiologique. Cette formulation présente donc de nombreux avantages : la réduction de la toxicité oculaire, l'augmentation de la persistance au site d'action, l'amélioration de l'observance (65,104) et donc de l'efficacité du traitement ainsi que la réduction des erreurs, des risques et du délai avant administration (12). Mais, une étude de coût est indispensable puisque le flacon d'AMBISOME® 50mg coûte vingt fois plus cher que celui de FUNGIZONE®.

Les collyres d'amphotéricine B peuvent donc être préparés par dilution de l'AMBISOME® 50mg avec 10mL d'EPPI puis répartit de façon aseptique dans des flacons en verre brun de type I. Ils peuvent être conservés ainsi au réfrigérateur ou à température ambiante Ces collyres présentent un pH = 5,6 et une osmolalité de 350mOsm/kg, et sont par conséquent relativement bien tolérés par l'œil.

2.3 Le collyre de PHMB

L'efficacité des traitements antiamibiens locaux a été démontrée dans plusieurs études, (82,91) mais celui-ci doit être mis en route rapidement pour être des plus efficace. Parmi les

différentes associations possibles, le PHMB et le BROLENE® sont les plus utilisés. Cette association est bien tolérée, non toxique et efficace (105). Le BROLENE® est disponible sous ATU nominative mais, le PHMB n'est commercialisé que dans certains pays comme l'Allemagne ou la Suisse. Toute la difficulté et l'intérêt de cette étude de faisabilité résident dans le choix de l'origine de la matière première. La première étape a été de rechercher la composition qualitative des différents collyres commercialisés ou préparés en France ou en Allemagne et de définir l'origine des matières premières (Tableau 11).

Ainsi, différentes options se dessinent :

- La préparation de ce collyre à partir :
  - d'une poudre non stérile d'origine pharmaceutique (Inresa, France),
  - d'une spécialité commerciale importée de Suisse (LAVASEPT® BBraun, Suisse).
- La sous-traitance de la préparation à l'APHP ou à la PUI du CHNO.
- L'importation d'une spécialité commerciale allemande, prête à l'emploi (POLYHEXANID-AUGENTROPFEN® Aponova, Allemagne)

La solution la plus conforme à la réglementation serait, dans un premier temps, de continuer la sous-traitance de cette préparation avant de pouvoir réaliser nous-même la préparation à partir du LAVASEPT®. En effet, la préparation à partir d'une poudre non stérile présente plus de risque qu'à partir d'une spécialité commerciale stérile, d'un point de vue septique mais, également du fait du risque de sous-dosage. En effet, le PHMB s'adsorbe sur les filtres cellulosiques.

La formulation développée par la PUI du CHNO n'est également pas satisfaisante car elle contient du chlorure de benzalkonium. Or ce conservateur provoque à long terme des irritations oculaires et des réactions d'hypersensibilité (27). La préparation de ce collyre ne

peut débuter rapidement car il nécessite une autorisation d'importation du LAVASEPT®, délivrée par l'ANSM.

Le collyre serait ensuite préparé par dilution d'1mL de LAVASEPT® 20% dans un litre de solution injectable de RINGER® sans lactate, avant d'être conditionné dans des flacons en verre brun. Ils seraient conservés debout afin d'éviter l'adsorption du PHMB sur un éventuel élastomère entrant dans la composition de la tétine.

Tableau 11 : Composition qualitative de différents collyres de PHMB 0,02% préparés en France ou commercialisés en Allemagne et origine des principes actifs

Laboratoire ou Hôpital	Nom de spécialité	Composition		Excipient à effet notoire	Fonction	Autres	Références
APHP		LAVASEPT® concentré 20% (BBraun Medical, Suisse)	PHMB		Principe actif		(106–109)
			Macrogol 4000		Agent mouillant		
		RINGER® sans lactate	Sodium chlorure	Oui (Na)	Solvant Agent isotonisant		
			Calcium chlorure				
			Potassium chlorure				
			EPPI				
PUI du CHNO		**COSMOCIL CQ® solution 20% (Avecia Biocides), PHMB**			Principe actif		(106,110)
		Sodium chlorure		Oui (Na)	Agent isotonisant		
		TEARS NATURAL® (Alcon)	Méthylhydroxypropylcellulose		Epaississant		
			Benzalkonium chlorure	Oui	Conservateur	Irritation oculaire	
			Dextran 70®		Agent isotonisant		
			Edetate disodique	Oui (Na)	Agent chélatant Conservateur		
			Sodium chlorure	Oui	Agent isotonisant		
			Potassium chlorure	Oui (IV ou *per os*)	Pas de données		
			Sodium hydroxyde ou acide chlorhydrique		Ajustement du pH		
APONOVA, Allemagne	POLYHEXANID-AUGENTROPFEN®	**Polihexanid-Stammlösung 0,1 Vorschrift S.30, PHMB**			Principe actif		(106,111)
		Edetate disodique		Oui (Na)	Agent chélatant Conservateur		
		Sodium chlorure		Oui	Agent isotonisant		
		Sodium phosphate dibasique		Oui (Na)	Tampon		
		Sodium phosphate monobasique		Oui (Na)	Tampon		
		EPPI			Solvant		

Ces collyres seraient conditionnés dans des flacons en verre brun de type I, bien que le verre soit fragile et plus lourd que le plastique. Effet, le verre de type I est neutre dans la masse et présente donc l'énorme avantage d'être inerte chimiquement, facilement stérilisable et recyclable. Le polyéthylène pourrait être un compromis intéressant par rapport au plastique ou au verre car il n'a pas été observé d'influence sur la stabilité des produits contenus (112).

Une fois préparés et conditionnés, ces collyres devront satisfaire les contrôles suivant, avant d'être libérés:

- L'étiquetage,
- Les caractères organoleptiques,
- La stérilité par une méthode en système clos de filtration sur membranes suivie de l'incubation de celles-ci dans un milieu thioglycolate et dans de l'hydrolysat de caséine de soja, durant 14 jours, (3)
- Le pH et l'osmolalité.

Cependant, le délai nécessaire pour l'obtention des résultats de stérilité est de 14 jours. Il est donc incompatible avec la pratique et il est actuellement impossible d'attendre ces résultats pour libérer les collyres préparés, en raison de l'absence d'étude de stabilité.

La définition d'une durée de stabilité permettrait également d'augmenter la taille des lots, de diminuer la fréquence de fabrication, de dispenser un produit contrôlé d'un point de vue chimique et physique et de réduire ainsi les coûts. Les collyres deviendraient alors des préparations hospitalières, soumises à déclaration, dont les processus de fabrication devront être validés. Les préparations hospitalières nécessitent du temps pour la validation du procédé de préparation, par un test de transfert aseptique, (2) et pour la validation des méthodes de dosage. En effet, il faut disposer à la fois d'une méthode de dosage simple, rapide et utilisable en routine comme la spectrométrie UV/visible, et d'une méthode séparative pour l'étude de stabilité.

La mise en place des préparations de collyres nécessite donc du temps pharmaceutique lors du développement et en routine ; elle réclame également certains investissements, comme le renouvellement des appareils de dosage, afin de fournir un produit de qualité à nos patients.

THESE SOUTENUE PAR : Melle Roseline MAZET

TITRE : ETUDE DE FAISABILITE DE PREPARATIONS OPHTALMIQUES AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE GRENOBLE

CONCLUSION :

Les unités de Pharmacotechnie ont pour vocation de mettre à disposition des molécules dont la galénique et le dosage sont adaptés à la situation clinique. En ophtalmologie, elles répondent donc au manque de spécialités par la réalisation de préparations ophtalmiques. En 2010, au Centre Hospitalier de Grenoble, seulement deux préparations étaient fabriquées : les injections intra-vitréennes de bevacizumab et les collyres de mitomycine C.

L'objectif de ce travail est de réaliser une étude de faisabilité portant sur six préparations, dont la fabrication est jugée prioritaire par les cliniciens. Ces préparations sont les collyres de phényléphrine 2,5%, de ticarcilline 6m/mL, de gentamicine 15mg/mL, de vancomycine 50mg/mL, d'amphotéricine B 2,5% et de PHMB 0,02%.

Cette étude nous a permis d'initier la préparation des collyres de phényléphrine 2,5% et d'envisager celle des cinq autres collyres, de prévoir les investissements et d'anticiper les difficultés. Ce projet s'avère être un défi très intéressant. Il reste à démontrer que la fabrication de préparations ophtalmiques au CHU de Grenoble permet d'améliorer l'offre de soins en réduisant le délai de leur mise à disposition, ce qui est fondamental pour les cliniciens.

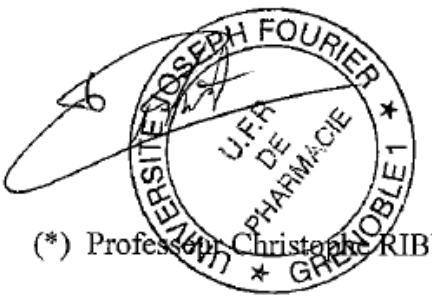
Les perspectives d'un tel projet sont, d'une part d'étendre la sous-traitance à d'autres établissements, mais également de développer de nouvelles préparations de collyres ou d'injections intra-vitréennes.

Toutefois, il faut souligner que l'industrie pharmaceutique s'intéresse de plus en plus à la voie ophtalmique et aux préparations hospitalières. Le laboratoire Théa a ainsi obtenu, en juin

2012, une autorisation temporaire d'utilisation pour une spécialité de cefuroxime injectable en intra-oculaire, jusqu'alors fabriquée dans les pharmacies à usage intérieur. Mais n'étant pas prête à l'emploi, celle-ci ne correspond pas strictement aux attentes des cliniciens. Si le pharmacien hospitalier veut combler leurs exigences, il doit sortir de son laboratoire pour être plus présent dans les unités de soin. Il gagnera en compétence, appréhendera mieux les demandes et appréciera la tolérance de ses préparations pour améliorer l'observance des patients.

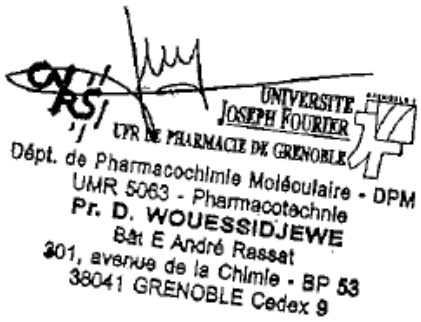
(*) VU ET PERMIS D 'IMPRIMER
(*) Grenoble, le 1/10/2012

(*) LE DOYEN



(*) Professeur Christophe RIBUOT

(*) LE PRESIDENT DE LA THESE



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Sourdeau P, Evrard J-M, Remy G, Hecq J-D. Stabilité physico-chimique de solutions ophtalmiques renforcées prêtes à l'emploi: une revue de la littérature. Ann Pharm Fr. 2012 mars;70(2):104-12.

2. AFSSaPS. Bonnes pratiques de préparation. JORF. 2007 nov.; Consulté sur: http://www.journal-officiel.gouv.fr/frameset.html

3. Pharmacopée Européenne 7.5. 2012.

4. Le Hir A, Cohen Y. Pharmacie galénique: bonnes pratiques de fabrication des médicaments. Paris: Masson; 2001.

5. Wehrlé P. Pharmacie galénique: formulation et technologie pharmaceutique. Paris: Maloine; 2012.

6. Teping C, Wiedemann B. The COMOD system. A preservative-free multidose container for eyedrops. Klin Monbl Augenheilkd. 1994 oct.;205(4):210-7.

7. Sirbat D, Marchal-Heussler L, Hoffman M, Maincent P. Moyens d'amélioration de la biodisponibilité pour la voie topique. J Fr Ophtalmol. 2000 mai;23(5):505-509; quiz 523.

8. Chédru-Legros V, Fines-Guyon M, Chérel A, Perdriel A, Albessard F, Debruyne D, et al. Stabilité à -20°C des collyres antibiotiques renforcés (amikacine,ceftazidime, vancomycine). J Fr Ophtalmol. 2007 oct.;30(8):807-13.

9. McNab AA. Lacrimal canalicular obstruction associated with topical ocular medication. Aust N Z J Ophthalmol. 1998 août;26(3):219-23.

10. Trissel LA. Handbook on injectable drugs. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2011.

11. Husson M-C. Préparations hospitalières ophtalmiques: fabrications et utilisations thérapeutiques. CNHIM. 2012 févr.;33(1):5-67.

12. Hecq J-D. Centralized intravenous additive services (CIVAS): the state of the art in 2010. Ann Pharm Fr. 2011 janv.;69(1):30-7.

13. el Tayar N, Mark AE, Vallat P, Brunne RM, Testa B, van Gunsteren WF. Solvent-dependent conformation and hydrogen-bonding capacity of cyclosporin A: evidence from partition coefficients and molecular dynamics simulations. J. Med. Chem. 1993 nov.;36(24):3757-64.

14. Mithani SD, Bakatselou V, TenHoor CN, Dressman JB. Estimation of the increase in solubility of drugs as a function of bile salt concentration. Pharm. Res. 1996 janv.;13(1):163-7.

15. Chast F, Lemare F, Legeais J-M, Batista R, Bardin C, Renard G. Préparation d'un collyre de ciclosporine à 2%. J Fr Ophtalmol. 2004 juin;27(6 Pt 1):567-76.

16. Robert PY, Leconte V, Olivé C, Ratsimbazafy V, Javerliat M, Adenis JP. Collyre à la cyclosporine A: fabrication, toxicité, pharmacocinétique et indications en l'an 2000. J Fr Ophtalmol. 2001 mai;24(5):527-35.

17. Lallemand F, Felt-Baeyens O, Besseghir K, Behar-Cohen F, Gurny R. Cyclosporine A delivery to the eye: a pharmaceutical challenge. Eur J Pharm Biopharm. 2003 nov.;56(3):307-18.

18. Di Tommaso C, Torriglia A, Furrer P, Behar-Cohen F, Gurny R, Möller M. Ocular biocompatibility of novel Cyclosporin A formulations based on methoxy poly(ethylene glycol)-hexylsubstituted poly(lactide) micelle carriers. Int J Pharm. 2011 sept.;416(2):515-24.

19. Nourry H, Perrot S, Martin C, Chaumeil C, Cambourieu C, Rat P, et al. Etude de la cytotoxicité de différents collyres à base de ciclosporine A buvable (Sandimmun). J Fr Ophtalmol. 2006 mars;29(3):251-7.

20. Fiscella RG, Le H, Lam TT, Labib S. Stability of cyclosporine 1% in artificial tears. J Ocul Pharmacol Ther. 1996;12(1):1-4.

21. Solch S, Nadler PI, Silverman MH. Safety and tolerability of two percent cyclosporine (Sandimmune) ophthalmic ointment in normal volunteers. J Ocul Pharmacol. 1991;7(4):301-12.

22. Pucci N, Novembre E, Cianferoni A, Lombardi E, Bernardini R, Caputo R, et al. Efficacy and safety of cyclosporine eyedrops in vernal keratoconjunctivitis. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2002 sept.;89(3):298-303.

23. Morand K, Bartoletti AC, Bochot A, Barratt G, Brandely ML, Chast F. Liposomal amphotericin B eye drops to treat fungal keratitis: physico-chemical and formulation stability. Int J Pharm. 2007 nov.;344(1-2):150-3.

24. Saarinen-Savolainen P, Järvinen T, Araki-Sasaki K, Watanabe H, Urtti A. Evaluation of cytotoxicity of various ophthalmic drugs, eye drop excipients and cyclodextrins in an immortalized human corneal epithelial cell line. Pharm. Res. 1998 août;15(8):1275-80.

25. Ahmed I, Day P. Stability of cefazolin sodium in various artificial tear solutions and aqueous vehicles. Am J Hosp Pharm. 1987 oct.;44(10):2287-90.

26. Aptel F, Denis P, Baudouin C. Gérer les effets secondaires des traitements: les rôles respectifs de la molécule et du conservateur. J Fr Ophtalmol. 2011 juin;34(6):409-12.

27. Vaede D, Baudouin C, Warnet J-M, Brignole-Baudouin F. Les conservateurs des collyres: vers une prise de conscience de leur toxicité. J Fr Ophtalmol. 2010 sept.;33(7):505-24.

28. Hebron B, Scott H. Shelf life of cefuroxime eye-drops when dispensed in artificial tear preparations. International Journal of Pharmacy Practice. 1993;2(3):163-7.

29. Prabhasawat P, Chotikavanich S, Leelaporn A. Sterility of non-preservative eye drops. J Med Assoc Thai. 2005 nov.;88 Suppl 9:S6-10.

30. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. Validation of analytical procedures: Text and methodology Q2 (R1). 2005.

31. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. Stability testing of new drug substances and products Q1 A (R2). 2003.

32. Blondeel S, Pelloquin A, Pointereau-Bellanger A, Thuillier A, Fernandez C. Effect of freezing on stability of a fortified 5 mg/mL ticarcillin ophthalmic solution. Can J Hosp Pham. 2005 avr.;58(2):65-70.

33. Sautou-Miranda V, Libert F, Grand-Boyer A, Gellis C, Chopineau J. Impact of deep freezing on the stability of 25 mg/ml vancomycin ophthalmic solutions. Int J Pharm. 2002 mars 2;234(1-2):205-12.

34. Chédru-Legros V, Fines-Guyon M, Chérel A, Perdriel A, Albessard F, Debruyne D, et al. In vitro stability of fortified ophthalmic antibiotics stored at -20 degrees C for 6 months. Cornea. 2010 juill.;29(7):807-11.

35. Arsène M, Favetta P, Favier B, Bureau J. Comparison of ceftazidime degradation in glass bottles and plastic bags under various conditions. J Clin Pharm Ther. 2002 juin;27(3):205-9.

36. Arici MK, Sümer Z, Güler C, Elibol O, Saygi G, Cetinkaya S. In vitro potency and stability of fortified ophthalmic antibiotics. Aust N Z J Ophthalmol. 1999 déc.;27(6):426-30.

37. Fiscella RG. Vancomycin use in ophthalmology. Arch. Ophthalmol. 1995 nov.;113(11):1353-4.

38. Lin CP, Tsai MC, Sun CY, Chen JY, Lin SR. Stability of self-prepared fortified antibiotic eyedrops. Kaohsiung J. Med. Sci. 1999 févr.;15(2):80-6.

39. Mehta S, Armstrong BK, Kim SJ, Toma H, West JN, Yin H, et al. Long-term potency, sterility, and stability of vancomycin, ceftazidime, and moxifloxacin for treatment of bacterial endophthalmitis. Retina (Philadelphia, Pa.). 2011 août;31(7):1316-22.

40. Karampatakis V, Papanikolaou T, Giannousis M, Goulas A, Mandraveli K, Kilmpasani M, et al. Stability and antibacterial potency of ceftazidime and vancomycin eyedrops reconstituted in BSS against Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus aureus. Acta Ophthalmol. 2009 août;87(5):555-8.

41. Kodym A, Hapka-Zmich D, Gołab M, Gwizdala M. Stability of ceftazidime in 1% and 5% buffered eye drops determined with HPLC method. Acta Pol Pharm. 2011 févr.;68(1):99-107.

42. Barnes AR, Nash S. Stability of ceftazidime in a viscous eye drop formulation. J Clin Pharm Ther. 1999 août;24(4):299-302.

43. Chiquet C, Romanet J-P. Prescrire les collyres fortifiés. J Fr Ophtalmol. 2007 avr.;30(4):423-30.

44. Garg P, Bansal AK, Sharma S, Vemuganti GK. Bilateral infectious keratitis after laser in situ keratomileusis: a case report and review of the literature. Ophthalmology. 2001 janv.;108(1):121-5.

45. Rondeau N, Bourcier T, Chaumeil C, Borderie V, Touzeau O, Scat Y, et al. Kératites fongiques au Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts: étude rétrospective sur 19 cas. J Fr Ophtalmol. 2002 nov.;25(9):890-6.

46. Bourcier T, Chaumeil C. Prescrire les antifongiques et antiamibiens. J Fr Ophtalmol. 2007 avr.;30(4):431-5.

47. Goldblum D, Frueh BE, Zimmerli S, Böhnke M. Treatment of postkeratitis fusarium endophthalmitis with amphotericin B lipid complex. Cornea. 2000 nov.;19(6):853-6.

48. Tanure MA, Cohen EJ, Sudesh S, Rapuano CJ, Laibson PR. Spectrum of fungal keratitis at Wills Eye Hospital, Philadelphia, Pennsylvania. Cornea. 2000 mai;19(3):307-12.

49. Arnaud B. L'enfant à risque et la pathologie. 2001;29-32.

50. Beby F, Burillon C, Putet G, Denis P. Rétinopathie du prématuré: résultats de l'examen du fond d'œil chez 94 enfants à risque. J Fr Ophtalmol. 2004 avr.;27(4):337-44.

51. Baron-Janaillac M, Cneude F, Bavoux F, Cornali P, Jobert V, Fiacre A, et al. Les collyres mydriatiques sont-ils dangereux chez le nouveau-né prématuré? Arch Pediatr. 2011 mars;18(3):299-302.

52. Elibol O, Alçelik T, Yüksel N, Caglar Y. The influence of drop size of cyclopentolate, phenylephrine and tropicamide on pupil dilatation and systemic side effects in infants. Acta Ophthalmol Scand. 1997 avr.;75(2):178-80.

53. Wheatcroft S, Sharma A, McAllister J. Reduction in mydriatic drop size in premature infants. Br J Ophthalmol. 1993 juin;77(6):364-5.

54. Willems L, Allegaert K, Casteels I. Prospective assessment of systemic side effects of topical ophthalmic drug administration for screening for retinopathy of prematurity. 2006;7(3).

55. Darugar A, Gaujoux T, Goldschmidt P, Chaumeil C, Laroche L, Borderie V. Caractéristiques cliniques, microbiologiques et thérapeutiques d'une série de 111 kératites bactériennes sévères. J Fr Ophtalmol. 2011 juin;34(6):362-8.

56. Mesplié N, Kérautret J, Léoni S, Dubois V, Colin J. Kératites bactériennes sévères et sensibilité des germes aux fluoroquinolones. J Fr Ophtalmol. 2009 avr.;32(4):273-6.

57. Lafontaine P-O, Bron AM, Creuzot-Garcher C. Étude prospective sur les endophtalmies aiguës postopératoires: Description clinique, prise en charge et facteurs de risque. Journal Français d'Ophtalmologie. 2005 févr.;28(2):135-48.

58. Kerautret J, Raobela L, Colin J. Kératites bactériennes sévères: étude rétrospective clinique et microbiologique. J Fr Ophtalmol. 2006 oct.;29(8):883-8.

59. Bourcier T, Thomas F, Borderie V, Chaumeil C, Laroche L. Bacterial keratitis: predisposing factors, clinical and microbiological review of 300 cases. Br J Ophthalmol. 2003 juill.;87(7):834-8.

60. AFSSaPS. Collyres et autres topiques antibiotiques dans les infections oculaires superficielles; 2004 [cité le 12 août 2012]. Consulté sur : http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/2004-atb-locale-OPH-argu-afssaps.pdf

61. Tuil E. Ophtalmologie en urgence. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2009.

62. Guzek JP, Cline DJ, Row PK, Wessels IF, Beeve S, Ispirescu S, et al. Rabbit Streptococcus pneumoniae keratitis model and topical therapy. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1998 oct.;39(11):2012-7.

63. Behrens-Baumann W. Diagnostik und Therapie der Keratomykose. Ophthalmologe. 2009 mai;106(5):471-480; quiz 481.

64. Bourcier T, Sauer A, Letscher-Bru V, Candolfi E. Kératites fongiques. J Fr Ophtalmol. 2011 oct.;34(8):563-7.

65. Cannon JP, Fiscella R, Pattharachayakul S, Garey KW, De Alba F, Piscitelli S, et al. Comparative toxicity and concentrations of intravitreal amphotericin B formulations in a rabbit model. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2003 mai;44(5):2112-7.

66. Résumé des Caractéristiques du Produit ABELCET® 100mg. 2006.

67. Résumé des Caractéristiques du Produit FUNGIZONE® 50 mg poudre pour solution injectable. 2007.

68. Résumé des Caractéristiques du Produit AMBISOME® 50mg. 2009.

69. Résumé des Caractéristiques du Produit ANCOTIL® 2,5g solution pour perfusion. 2009.

70. Résumé des Caractéristiques du Produit TRIFLUCAN® oral et injectable. 2011.

71. Résumé des Caractéristiques du Produit SPORANOX® solution buvable. 2010.

72. Résumé des Caractéristiques du Produit V-FEND® poudre pour suspension.

73. Résumé des Caractéristiques du Produit NOXAFIL®. 2011.

74. Résumé des Caractéristiques du Produit CANCIDAS®. 2011.

75. Résumé des Caractéristiques du Produit MYCAMINE®. 2011.

76. Résumé des Caractéristiques du Produit ECALTA®.

77. Elder MJ, Kilvington S, Dart JK. A clinicopathologic study of in vitro sensitivity testing and Acanthamoeba keratitis. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1994 mars;35(3):1059-64.

78. Cardine S, Bourcier T, Chaumeil C, Zamfir O, Borderie V, Laroche L. Prise en charge clinique et pronostic des kératites amibiennes: étude rétrospective à propos de 25 cas. J Fr Ophtalmol. 2002 déc.;25(10):1007-13.

79. Illingworth CD, Cook SD. Acanthamoeba keratitis. Surv Ophthalmol. 1998 juin;42(6):493-508.

80. Bourcier T. Infections cornéennes: diagnostic et traitement. Paris: Elsevier; 2004.

81. Sotelo-Avila C, Taylor FM, Ewing CW. Clinical-pathological conference. Primary amebic meningoencephalitis in a healthy 7-year-old boy. J. Pediatr. 1974 juill.;85(1):131-6.

82. Montserrat M, Bazard MC, Commmun N, Labrude M. Traitement de la kératite amibienne: étude de cas cliniques observés au CHU de Nancy. J Pharm Clin. 2009;28(1):27-32.

83. Seal DV. Acanthamoeba keratitis update-incidence, molecular epidemiology and new drugs for treatment. Eye (Lond). 2003 nov.;17(8):893-905.

84. Debbasch C, Chaumeil C, Quesnot S, Batellier L, Scat Y. [Amebicide activity of antiseptics and an antibiotic on 2 Acanthamoeba isolated from corneal ulcers]. J Fr Ophtalmol. 1998 oct.;21(8):577-82.

85. Elder MJ, Dart JK. Chemotherapy for acanthamoeba keratitis. Lancet. 1995 mars 25;345(8952):791-792; author reply 792-793.

86. SNOF. Bourges J-L. Amibes et lentilles cornéennes. [cité le 19 août 2012]. Consulté sur: http://www.snof.org/encyclopedie/amibes-et-lentilles-corn%C3%A9ennes

87. Azuara-Blanco A, Sadiq AS, Hussain M, Lloyd JH, Dua HS. Successful medical treatment of Acanthamoeba keratitis. Int Ophthalmol. 1997 1998;21(4):223-7.

88. Dart JKG, Saw VPJ, Kilvington S. Acanthamoeba keratitis: diagnosis and treatment update 2009. Am. J. Ophthalmol. 2009 oct.;148(4):487-499.e2.

89. Bacon AS, Frazer DG, Dart JK, Matheson M, Ficker LA, Wright P. A review of 72 consecutive cases of Acanthamoeba keratitis, 1984-1992. Eye (Lond). 1993;7 (Pt 6):719-25.

90. Larkin DF, Kilvington S, Dart JK. Treatment of Acanthamoeba keratitis with polyhexamethylene biguanide. Ophthalmology. 1992 févr.;99(2):185-91.

91. Lim N, Goh D, Bunce C, Xing W, Fraenkel G, Poole TRG, et al. Comparison of Polyhexamethylene Biguanide and Chlorhexidine as Monotherapy Agents in the Treatment of Acanthamoeba Keratitis. American Journal of Ophthalmology. 2008 janv.;145(1):130-5.

92. Seal D, Hay J, Kirkness C, Morrell A, Booth A, Tullo A, et al. Successful medical therapy of Acanthamoeba keratitis with topical chlorhexidine and propamidine. Eye (Lond). 1996;10 (Pt 4):413-21.

93. Résumé des Caractéristiques du Produit chlorhexidine aqueuse stérile Gilbert® 0,05 % pour application locale.

94. AFSSaPS. Liste des Excipients à Effet Notoire. 2009. [cité le 9 août 2012] Consulté sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/29aa941a3e557fb62cbe45ab09dce305.pdf

95. AFSSaPS. Décision du 12 mars 2010 portant inscription au répertoire des groupes génériques mentionné à l'article R. 5121-5 du code de la santé publique. 2010 mai 12 [cité le 19 juill. 2012]; Consulté sur: ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/22fb00587fd590e7752276240c5baadd.pdf

96. Kikuchi T, Suzuki M, Kusai A, Iseki K, Sasaki H, Nakashima K. Mechanism of permeability-enhancing effect of EDTA and boric acid on the corneal penetration of 4-[1-hydroxy-1-methylethyl]-2-propyl-1-[4-[2-[tetrazole-5-yl]phenyl]phenyl] methylimidazole-5-carboxylic acid monohydrate (CS-088). Int J Pharm. 2005 août 11;299(1-2):107-14.

97. Seitz CS, Bröcker E-B, Trautmann A. Eyelid dermatitis due to sodium metabisulfite. Contact Derm. 2006 oct.;55(4):249-50.

98. Nagayama H, Hatamochi A, Shinkai H. A case of contact dermatitis due to sodium bisulfite in an ophthalmic solution. J. Dermatol. 1997 oct.;24(10):675-7.

99. Inserm. Reproduction et envirronement. Inserm. Paris; 2011.

100. Oldham GB, Andrews V. Control of microbial contamination in unpreserved eyedrops. Br J Ophthalmol. 1996 juill.;80(7):588-91.

101. Arici MK, Sümer Z, Güler C, Elibol O, Saygi G, Cetinkaya S. In vitro potency and stability of fortified ophthalmic antibiotics. Aust N Z J Ophthalmol. 1999 déc.;27(6):426-30.

102. Pleyer U, Grammer J, Pleyer JH, Kosmidis P, Friess D, Schmidt KH, et al. [Amphotericin B--bioavailability in the cornea. Studies with local administration of liposome incorporated amphotericin B]. Ophthalmologe. 1995 août;92(4):469-75.

103. Ebrahim S, Peyman GA, Lee PJ. Applications of liposomes in ophthalmology. Surv Ophthalmol. 2005 avr.;50(2):167-82.

104. Touvron G, Denis D, Doat M, Girard A, Brandely M-L, Chast F, et al. Efficacité de l'amphotéricine B liposomale dans le traitement d'une kératite à Fusarium solani résistante. J Fr Ophtalmol. 2009 déc.;32(10):721-6.

105. Anane S, Ben Ayed N, Malek I, Nacef L, Kaouech E, Belhadj S, et al. La kératite amibienne: il faut y penser. Sante. 2008 déc.;18(4):209-13.

106. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, American Pharmacists Association. Handbook of pharmaceutical excipients. London; Chicago; Washington, DC: Pharmaceutical Press; American Pharmacists Association; 2009.

107. Résumé des Caractéristiques du Produit LAVASEPT® [Internet]. Information professionnelle du Compendium Suisse des Médicaments; 2008. Consulté sur: http://www.compendium.ch/mpro/mnr/19181/html/fr

108. Résumé des Caractéristiques du Produit RINGER®.

109. Brandely-Piat M-L, Cadot C, Bourges J-L, Chast F. Kératites amibiennes: rôles du pharmacien d'officine et du pharmacien hospitalier dans la prévention et le traitement. J Pharm Clin. 2011 sept.;30(3):129-35.

110. Van Haecke C, Deprez M, Duchesne B. Kératite à Acanthamoeba chez les porteurs de lentilles de contact: discussion et traitement. Pharmakon. 2003 janv.;35(1):10-3.

111. Monographie du Polihexanid-Augentropfen 0,02%. Deutscher Arzneimittel-Codex; 2005.

112. Zeidler C, Dettmering D, Schrammel W, Spieteller M. Compatibility of various drugs used in intensive care medicine in polyethylene, PVC and glass infusion containers. EJHP. 1999;(5):106-10.

ANNEXES :

Annexe 1 : Formulaire Etude de faisabilité des préparations ophtalmiques

CHU GRENOBLE	UF de PHARMACOTECHNIE
	ETUDE DE FAISABILITE D'UNE PREPARATION OPHTALMIQUE

NOM DU PRINCIPE ACTIF : DE LA PREPARATION : **Forme galénique demandée : Collyre** **Dosage demandé** : **%** **Date de la demande :** **Indication :** **Type de préparation** :

OPERATIONS PRELIMINAIRES

INTERET PHARMACO-THERAPEUTIQUE	**Contexte médicale :** **Epidémiologie :** **Le diagnostic et l'examen de référence :** **Les traitements conventionnels :**		
BON USAGE DE LA PREPARATION	• Ajustement thérapeutique • Adaptation galénique • Amélioration de l'acceptabilité • Renforcement de l'observance • Diminution des risques • Autres :	□ Oui □ Oui □ Oui □ Oui □ Oui □ Oui	□ Non □ Non □ Non □ Non □ Non □ Non
RESPECT DE LA REGLEMENTATION		□ Oui	□ Non
SPECIALITE PHARMACEUTIQUE DISPONIBLE POUR CETTE INDICATION	• ATU • AMM :	□ Oui □ Oui	□ Non □ Non
FORMULE INSCRITE AU FORMULAIRE NATIONAL		□ Oui	□ Non
PREPARATION REALISEE DANS UNE AUTRE PUI	Si oui, où ? Comment ? Stabilité? *Joindre les documents à la fiche de faisabilité*	□ Oui	□ Non
RISQUE SANITAIRE	• Risque pour le préparateur • Risque pour le patient – Surdosage – Contamination microbienne du collyre	□ Oui □ Oui □ Oui	□ Non □ Non □ Non

DOCUMENTAIRE	• Indication vérifiée • Spectre d'activité • Dosage conforme • Posologie conforme	□ Oui □ Non □ Oui □ Non □ Oui □ Non □ Oui □ Non
	• Méthode de dosage • Cas rapportés • Association possible • Tolérance du PA, des excipients et produits de dégradation • Toxicité du PA, des excipients et produits de dégradation • Données pharmaceutiques relatives aux matières 1ères (substance(s) active(s), excipient(s), adjuvant(s) de préparation • Données toxicologiques et cliniques relatives aux substances actives et excipients de préparation *Joindre les articles à la fiche de faisabilité*	

PERTINENCE PHARMACEUTIQUE

PRE-FORMULATION GALENIQUE	• Etude de pharmacocinétique • Caractéristiques PC du PA – pH – pKa = – lipophilie / hydrophilie : – Sensibilité à la lumière, – Température de conservation – Remarques – Produits de dégradation :	
FORMULATION	• Principe actif : spécialité ou en vrac • Présence d'excipients : rôle ? excipient à effet notoire ? **Choix de formulation** - PH: - Osmolarité	
MATERIEL NECESSAIRE	• Faisabilité technique : • Equipement • Hotte : Type: • Autre ▪ Conditionnement – Type ? Teintée ? – Choix ? – Matériau : – Résiste au mode de conservation	□ Oui □ Non □ Oui □ Non □ Oui □ Non □ Oui □ Non □ Oui □ Non
COMPATIBILITE	• Interactions connues – Excipient- PA – Médicamenteuses : – Contenu / contenant ▪ Incompatibilités connues – Contenu / contenant – Médicamenteuses : ▪ Influence de la filtration	 □ Oui □ Non □ Oui □ Non □ Oui □ Non □ Oui □ Non □ Oui □ Non □ Oui □ Non

CONTROLES	• Nécessaires : – Etiquetage – Organoleptique : collyre incolore et limpide – Dosage en PA – Stérilité – Comptage particulaire – PH – Osmolalité	□ Oui □ Non □ Oui □ Non □ Oui □ Non □ Oui □ Non □ Oui □ Non □ Oui □ Non □ Oui □ Non
STABILITE	• Etudes de stabilité validées • Conditions de conservation • Remarques	□ Oui □ Non □ Oui □ Non □ Oui □ Non

MOYENS

REALISATION	• Quantité estimée • Périodicité • Durée de préparation • Délai de fabrication (urgence ?)	
MOYENS DE PREPARATION	• Locaux adaptés • Locaux disponibles • Spécificités	□ Oui □ Non □ Oui □ Non □ Oui □ Non
	• Personnel formé • Personnel disponible	□ Oui □ Non □ Oui □ Non
	• Matériel adapté • Matériel disponible • Spécificités :	□ Oui □ Non □ Oui □ Non □ Oui □ Non
CONTROLES DE LA PREPARATION	• Locaux adaptés • Locaux disponibles • Spécificités : • Personnel formé • Personnel disponible • Matériel adapté • Matériel disponible • Spécificités :	□ Oui □ Non □ Oui □ Non □ Oui □ Non □ Oui □ Non □ Oui □ Non □ Oui □ Non □ Oui □ Non

RAPPORT
Points critiques éventuels de la réalisation de la préparation

Décision de réalisation de la préparation:

- Oui
- Non

Date :

Signature du pharmacien responsable de la préparation (UF pharmacotechnie) :

Signature du pharmacien responsable des essais cliniques (pour les préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales)

POUR LES PREPARATIONS ACCEPTEE

- **Calcul du coût :** ☐ …….
- **Rédaction de la fiche de préparation** ☐
- **Etiquetage :**
  - Inscription à une liste ☐Oui ☐Non si oui, laquelle :
  - Excipient à effet notoire ☐ Oui ☐ Non
- **Documents à fournir :**
  - ☐ Monographie pharmacopée des matières premières
  - ☐Fiche de sécurité et de manipulation
  - ☐Bibliographie
  - ☐Formulaire de validation du test de remplissage aseptique s'il s'agit d'une préparation hospitalière stérile
  - ☐Formulaire de validation de l'essai de stérilité s'il s'agit d'une préparation stérile
  - ☐Formulaire de validation des contrôles

POURE CHAQUE CHANGEMENT : **REFAIRE UNE FICHE DE FAISABILITE**
ET L'INDEXER EN NOTANT LA RAISON DE CE CHANGEMENT

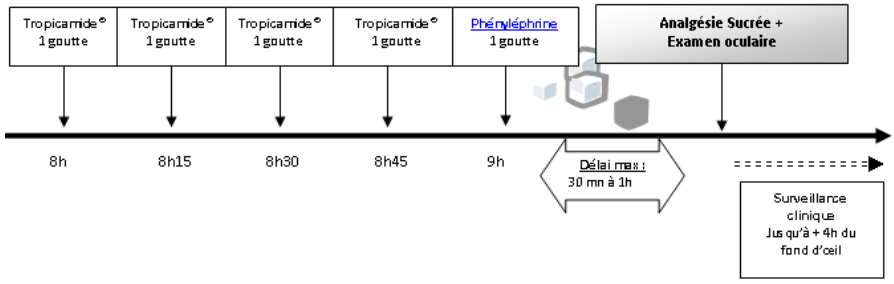
Annexe 2 : Formulaire Etude de faisabilité du collyre de phényléphrine 2,5%

CHU GRENOBL	UF de PHARMACOTECHNIE
	ETUDE DE FAISABILITE D'UNE PREPARATION OPHTALMIQUE

NOM DU PRINCIPE ACTIF/ DE LA PREPARATION : PHENYLEPHRINE
Forme galénique demandée : Collyre
Dosage demandé : **2,5% soit 25mg/mL** **Date de la demande : 2010**
Indication : Mydriase pour la réalisation de fonds d'œil chez des prématurés
Type de préparation : Magistrale

OPERATIONS PRELIMINAIRES

INTERET PHARMACO-THERAPEUTIQUE	L'intérêt de ce collyre réside dans l'évaluation de la tolérance et de l'efficacité de l'association du tropicamide 0,5% et de la phényléphrine 2,5% pour la réalisation des fonds d'œil chez les prématurés hospitalisés. **Contexte médical :** La rétinopathie du prématuré (ROP) se définit comme un développement vasculaire prolifératif anormal de la rétine chez les enfants prématurés qui ont une vascularisation incomplète de la rétine. La surveillance post-natale doit être très rigoureuse chez ces enfants et au moindre signe d'apparition de ces néo-vaisseaux, il faut traiter (1). **Epidémiologie** Il est estimé que 21% des enfants prématurés, nés à moins de 37 semaines d'aménorrhées, développent une ROP, pouvant entraîner une cécité (2). **Diagnostic et examen de référence :** L'examen de référence pour le diagnostic de la ROP est un fond d'œil systématique chez les enfants à risques. **Justification de l'étude :** **La qualité de l'examen :** La première difficulté de l'examen du fond d'œil chez le prématuré repose sur la dilatation pupillaire. En effet, la dilatation pupillaire est souvent lente et incomplète (4 à 5 mm) chez l'enfant prématuré en raison de l'immaturité du muscle dilatateur de l'iris. L'agent mydriatique idéal devra entraîner une **dilatation rapide et large de la pupille, sans avoir des effets indésirables associés.** **Les traitements conventionnels :** La pupille étant sous le contrôle du système nerveux autonome, les médicaments parasympatholytiques comme les sympathomimétiques sont alors utilisés. Deux classes d'agents mydriatiques sont retrouvées : les agonistes adrénergiques, tel que la phényléphrine (NEOSYNEPHRINE®) et les antagonistes cholinergiques, tels que le tropicamide (MYDRIATICUM®), l'atropine et le cyclopentolate (SKIACOL®). Actuellement, le cyclopentolate est contre-indiqué chez les enfants de moins d'un an. L'atropine est déconseillée pour sa mauvaise tolérance (3). Les services de réanimation néonatale et médecine néonatale du CHU de Grenoble utilisent le MYDRIATICUM® en monothérapie. Les résultats de la dilatation pupillaire sont toutefois peu probants. L'association de la phényléphrine au tropicamide est déjà

	utilisée dans certains centres en France et des études récentes sont rassurantes quant à l'utilisation de l'association du point de vue de la tolérance et de l'efficacité. Les concentrations de phényléphrine varient de 2,5% à 10%, mais le dosage à 2,5% a montré une meilleure tolérance pour une efficacité comparable (4).	
BON USAGE DE LA PREPARATION	• Ajustement thérapeutique • Adaptation galénique • Amélioration de l'acceptabilité • Renforcement de l'observance • Diminution des risques • Autres : Evaluation de la tolérance et de l'efficacité de l'association tropicamide/phényléphrine	□ Oui □ Non □ Non □ Non □ Oui □ Oui
RESPECT DE LA REGLEMENTATION		□ Oui
SPECIALITE PHARMACEUTIQUE DISPONIBLE POUR CETTE INDICATION	• ATU • AMM : – Produit commercialisé : NEOSYNEPHRINE® FAURE – DCI : Phényléphrine chlorhydrate – Dosage : 5 et 10% – Laboratoire : Laboratoire Europhta – Forme galénique : récipient multi- ou unidose	□ Non □ Oui
FORMULE INSCRITE AU FORMULAIRE NATIONAL		□ Non
PREPARATION REALISEE DANS UNE AUTRE PUI	Si oui, où ? Comment ? Stabilité? CHU de Bordeaux (Annexes 1 et 2) Collyres stables 7 jours à +4°C *Joindre les documents à la fiche de faisabilité*	□ Oui
RISQUE SANITAIRE	• Risque pour le préparateur • Risque pour le patient – Surdosage – Contamination microbienne du collyre	□ Non □ Oui
DOCUMENTAIRE	• Indication vérifiée (5–8) • Dosage conforme (5–8) • Posologie conforme (9) (Annexe 3) 	□ Oui □ Oui □ Oui
	• Méthode de dosage – Titrimétrie (10) – UV/visible : absorbe naturellement dans l'UV (11–13). La méthode validée par la Pharmacie de l'Hôpital Trousseau est disponible en annexe 4 – CLHP (14–16) • Cas rapportés (5–8) • Association possible avec un collyre – Tropicamide 0,5 ou 1% (5–8) – Cyclopentolate 1% (7,8)	□ Oui □ Oui □ Oui

	• Données pharmaceutiques relatives aux matières 1ères (substance(s) active(s), excipient(s), adjuvant(s) de préparation (17–21). • Données toxicologiques et cliniques relatives aux substances actives et excipients de préparation (17,22,23) présentées dans les annexes 5 et 6. **Dose toxique chez l'enfant : 3mg/Kg per os** *Joindre les articles à la fiche de faisabilité*	

PERTINENCE PHARMACEUTIQUE

PRE FORMULATION GALENIQUE	• Etude de pharmacocinétique : Une mydriase maximale apparaît environ 30 à 60 minutes après l'instillation, selon la concentration des collyres. Elle se maintient pendant trois heures environ et diminue progressivement. Le retour à la pupille normale demande deux heures pour le collyre 5% (24,25). • Caractéristiques PC du PA (26) – pH de 3 à 6,5 – pKa = 8,97 – lipophilie / hydrophilie : log P = - 0,31 – sensible à la lumière (27), – température : à conserver à +25°C, ne pas congeler • Produits de dégradation (24,27,28). – L'adrénaline est le produit de l'auto-oxydation photochimique de la phényléphrine (27,29), – tétrahydro-1,2,3,4-dihydroxy-4,6-méthyl-2-isoquinoléïne, – tétrahydro-1,2,3,4-dihydroxy-4,8-méthyl-2-isoquinoléïne.
FORMLATION	• Principe actif □ Spécialité : NEOSYNEPHRINE® FAURE 10% **Choix de formulation** La pertinence de cette formulation est évaluée en termes de bénéfice et de risque thérapeutique à partir des données bibliographiques, comme les formulations des collyres déjà commercialisés ou préparés en France et aux USA : Akorn commercialise AK-DILATE®, Alcon MYDFRIN® et Falcon PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE OPHTHALMIC SOLUTION 2,5%®. (Annexe 7) Les formulations des laboratoires Akorn et Alcon ne semblent pas optimales du fait de la présence de chlorure de benzalkonium, pouvant entraîner une irritation oculaire (30). La formulation du laboratoire Falcon contient également un excipient à effet notoire le sodium bisulfite pouvant entraîner des allergies sévères par voie orale (31). En effet, lors de l'instillation des collyres, un excédent de collyre peut couler le long de la joue de l'enfant et ainsi être ingéré. En fin, la dilution au quart des unidoses, par une solution tampon préparée extemporanément et de formule identique à celle des unidoses de NEOSYNEPHRINE® FAURE 10% a été choisie. En effet, elles ne contiennent ni conservateur organo-mercuriel ni sulfite, comme dans la formulation des collyres multidoses de NEOSYNEPHRINE® FAURE 10%. Ce mode opératoire suit donc le modèle du CHU de Bordeaux. La goutte de 45-50µL contient ainsi 1,125 -1,25mg de phényléphrine, quantité inférieure à la dose toxique chez l'enfant de 3mg/kg per os. - PH : 8,7-8,8 et Osmolalité : 270-280mosm/kg du collyre

MATERIEL NECESSAIRE	• Faisabilité technique : double filtration stérilisante – Première étape : préparation de la solution tampon après filtration stérilisante, – Deuxième étape : dilution des unidoses de NEOSYNEPHRINE® FAURE 10% et répartition aseptique. • Equipement – Hotte : HFAL Type: flux horizontal – Autre: Balance, pompe péristaltique • Conditionnement – Type : seringue 1 mL Teintée : Non – Choix : facilité de remplissage et de manipulation par contre une attention supplémentaire a été portée sur l'étiquetage pour que le collyre ne soit pas injecté mais instillé. – Conservation au réfrigérateur > 24 H – Matériau : polycarbonate – Résiste au mode de conservation	□ Oui □ Oui
COMPATIBILITE-INTERACTIONS	• Interactions connues – Excipient-PA – Médicamenteuses : IMAO ou antidépresseurs tricycliques, sympathomimétiques indirects, alcaloïdes de l'ergot de seigle, linezolide, guanéthidine et apparentés : risque augmentation de TA • Incompatibilités connues – Médicamenteuses (Annexe 8) et les solutions alcalines, les sels ferriques et les autres métaux (32). – Contenu/contenant	 □ Non □ Oui □ Oui □ Non
STABILITE	• Etudes de stabilité publiées • Conditions de conservation : au réfrigérateur entre +4 et +8°C	□ Non
CONTROLES	• Nécessaires : – Etiquetage – Organoleptique : collyre incolore et limpide. L'auto-oxydation de la phényléphrine en adrénaline est mise en évidence par une coloration brune de la solution puis la formation d'un précipité brun foncé (27,29). – Dosage en PA – Stérilité – Comptage particulaire – PH – Osmolalité	 □ Oui □ Oui □ Non □ Oui □ Non □ Oui □ Oui

MOYENS

REALISATION	• Quantité estimée • Périodicité • Durée de préparation • Délai de fabrication (urgence ?)	10 par semaine Toutes les semaines 90 minutes Pas d'urgence
MOYENS DE PREPARATION	• Locaux adaptés • Locaux disponibles • Spécificités	□ Oui □ Oui □ Non
	• Personnel formé • Personnel disponible	□ Oui □ Oui
	• Matériel adapté • Matériel disponible • Spécificités :	□ Oui □ Oui □ Non
CONTROLES DE LA PREPARATION	• Locaux adaptés • Locaux disponibles • Spécificités : • Personnel formé • Personnel disponible • Matériel adapté • Matériel disponible • Spécificités :	□ Oui □ Oui □ Oui □ Oui □ Oui □ Non

RAPPORT
Points critiques éventuels de la réalisation de la préparation

Préparation longue ± 90 minutes liée à la préparation du tampon.

Décision de réalisation de la préparation:

- ❑ Oui
- ❑ Non

Date :

Signature du pharmacien responsable de la préparation (UF pharmacotechnie) :

Signature du pharmacien responsable des essais cliniques (pour les préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales)

POUR LES PREPARATIONS ACCEPTEES

- **Calcul du coût :** ☐ …….
- **Rédaction de la fiche de préparation** ☒
- **Etiquetage :**
  - Inscription à une liste ☐Oui ☒Non si oui, laquelle :
  - Excipient à effet notoire ☒ Oui ☐ Non
- **Documents à fournir :**
  - ☒ Monographie pharmacopée des matières premières
  - ☐Fiche de sécurité et de manipulation
  - ☒Bibliographie
  - ☐Formulaire de validation du test de remplissage aseptique s'il s'agit d'une préparation hospitalière stérile
  - ☒Formulaire de validation de l'essai de stérilité s'il s'agit d'une préparation stérile
  - ☒Formulaire de validation des contrôles

POUR CHAQUE CHANGEMENT : **REFAIRE UNE FICHE DE FAISABILITE**
ET L'INDEXER EN NOTANT LA RAISON DE CE CHANGEMENT

Annexe 1 : Fiche de fabrication des collyres de phényléphrine 2,5% de l'UPC Pellegrin

CHU Hôpitaux de Bordeaux	**Émetteur : UPC Pellegrin** **Laboratoire de Pharmacotechnie**	EN-UPS-030
	DOCUMENT D'ENREGISTREMENT	Ind : 02 Page : 88/1
Fiche de fabrication des collyres à la phényléphrine 2,5%		

Manipulateur : _____ ***Date de la fabrication :*** *_____*

Préparation des collyres à la demande en fonction du nombre de fonds d'œil à réaliser pour les bébés nés prématurément.
SERVICES concernés NEONAT 4 nord, NEONAT 4 B, REA PEDIATRIQUE AUTRES *(mise à jour : 23/09/2009)*

1) Description du produit fini

Produit (DCI)	N°Ordonnancier	Présentation	Voie	Conservation
NEOSYNEPHRINE 2.5 %	**P_____**	**Seringue 1 ml remplie à 0,5 ml**	ophtalmique	**7 jours à 4°C ;** **Après utilisation, jeter la seringue**

Matières Premières	*Numéros de lot*	*Matériel*
NEOSYNEPHRINE 10 % FAURE, **collyre unidose** **(stock PUI)**	**Nombre unidoses utilisées : 9**	**1 seringue de 20 ml** **X Seringues de 1 ml** **1 seringue de 10ml** **X Bouchons rouges stériles** **2 Aiguille 19 G** **Filtre 0.22 µ** **X champs 37.5 x 45 cm** **Compresses** } **QSP X seringue (dont 1 pour labo)**
Solution Tampon (EN-PHA-102), flacon stérile de 10 ml **(Préparation au Laboratoire de la PUI,** **1 fois tous les 15 jours le mercredi)** **(stable 15 jours)**		

2) Dilution de la NEOSYNEPHRINE 10 % FAURE avec la solution TAMPON
- Avec une seringue de 3 ml montée d'une aiguille, **prélever 3 ml NEOSYNEPRHINE 10 %.**
- Prélever **9ml** de la **SOLUTION TAMPON** dans une seringue de 10ml**.**
- **Mélanger** les 2 solutions dans une **seringue de 20ml.**
- Adapter un bouchon sur la seringue et mélanger.
- Adapter le filtre et l'aiguille et répartir **0,5 ml** du mélange filtré dans chaque seringue de 1ml.
- Adapter un bouchon stérile.
- Emballer chaque seringue, Etiqueter et sertir en simple emballage.
- Envoyer la ou les seringues, la veille, dans le service demandeur par le circuit des nutritions parentérales.

Coller ici l'étiquette du lot

NB : La mydriase est réalisée par les puéricultrices du service demandeur 45 minutes avant le fond d'œil.
Les fonds d'œil sont réalisés par deux puéricultrices spécifiques une semaine le mardi, l'autre semaine le jeudi

Annexe 2 : Fiche de fabrication de la solution tampon des collyres de phényléphrine 2,5% de l'UPC Pellegrin

EN-PHA-102

FICHE DE FABRICATION DE LA SOLUTION DE DILUTION DES COLLYRES DE NEOSYNEPHRINE

INDICE	DATE D'APPLICATION	MOTIF
1	16/06/2009	création du système d'assurance qualité
2	01/09/2009	modification de durée de stabilité

Fréquence des préparations : Un Mercredi sur deux

Produit	N° de lot/ péremption	Solvant	N° lot	volume final	N° ordonnancier
Acide borique		Eau stérile			
Borate de sodium		**Durée de validité des produits : 14 jours**			
Edetate disodique		**A conserver à l'abri de la lumière et à + 4℃**			

Présentation : Flacons en verre brun de 10 ml

Manipulateur (s) :……

Date:…..,/……./20……

1. Matériel

Matériel	Solvant		Produits	
*fiole jaugée de 500 ml * 4 flacons en verre brun de 10 ml stériles * 1 filtre 0,2 µm * 1 seringue de 60 ml * 2 aiguilles 19G * pince à flacon + 4 bouchons * 1 champ 37,5 x 45 cm	eau stérile	500 ml	* acide borique * borate de sodium * édétate disodique	(550 mg) (1050 mg) (25 mg)

Coller l'étiquette ici
(doit contenir la date de fabrication)

2. Préparation de la solution tampon

1. Peser avec précision les quantités des poudres à l'aide de la balance de précision (IN-PHA-004 utilisation de la balance de précision à imprimante)
2. Verser la totalité des poudres dans le bécher.
3. Ajouter la moitié du volume (250mL) de l'eau stérile
4. Bien agiter la solution (jusqu'à dissolution complète de la poudre)
5. Ajuster le volume final à 500 ml avec de l'eau stérile.
6. Avec une seringue de 60 ml montée d'une aiguille, **prélever 40 ml de la solution.**
7. Désolidariser l'aiguille de la seringue et adapter un filtre.
8. Remplir 4 flacons en verre brun de 10 ml stériles, envoyer le reste de la solution au laboratoire de contrôle
9. Vérification du pH de la solution (8,7-8,9).
10. Etiqueter les flacons (durée de validité est de 14jours), les emballer et les envoyer à l'UPC.

Composition finale dans chaque seringue

Borate de sodium … 2,52mg/ 1,2 ml

Acide borique…… 1,32mg/ 1,2ml

Edetate disodique… 0,06mg/1,2ml

Eau stérile…….. Qsp 1,2 ml

CHU GRENOBLE	**Pôle Couple-Enfant Clinique Universitaire de Médecine Néonatale et Réanimation Pédiatrique**	**HCE.UNEO.PRO - 025**
	REALISATION DU FO EN NEONATALOGIE	
Date de diffusion : Mars 2011 Version : 1 Nombre de pages : 2	**Rédigé par : Dr F Cneude Vérifié par : Dr V.Jobert P Cornali Approuvé par : P Andrini T Debillon**	

I. CHAMP d'application

Secteurs :

Clinique Universitaire de Médecine Néonatale et Réanimation Pédiatrique

Domaine :

Ce document couvre le domaine de la Néonatologie
Traitement spécifique et médicament

1/ Introduction

La rétinopathie du prématuré (ROP) se définie comme un développement vasculaire prolifératif anormal de la rétine chez les enfants prématurés qui ont une vascularisation incomplète de la rétine.

Le diagnostic de la ROP est réalisé par un ophtalmologue spécialisé en néonatalogie.
Ce diagnostic est effectué par la réalisation d'un fond d'œil systématique chez enfants à risques qui sont soit :

- Prématurés de moins de 32 SA,
- Nés à moins de 1,5 kg,
- Ou ont reçus une oxygénothérapie, même brève

Le premier fond d'œil est réalisé entre le 30ème et 45ème jour de vie et pas avant un terme de 30 SA

2/ Collyres utilisés

Deux classes d'agents mydriatiques sont retrouvés : les agonistes adrénergiques (sympathomimétiques) tel que la phenylephrine (Néosynéphrine®) les antagonistes cholinergiques (parasympatholytiques, cycloplégiques), tels que le tropicamide (Mydriaticum®) et l'Atropine.
Il existe un passage systémique de ces collyres avec possibilité d'effets secondaires.

Des effets secondaires notamment digestifs parfois sévères ont été rapportés dans la littérature mais aussi dans notre expérience (cas publié [1]).

Un des médecins de l'équipe a participé en tant qu'expert à 2 réunions concernant l'utilisation des collyres en pédiatrie à l'AFSSAPS (document en cours de rédaction).
Compte tenu de ces données :

- L'Atropine est à éviter et est réservée aux cas ou il y a une impossibilité d'obtenir une dilatation pupillaire correcte malgré les autres collyres
- Le Tropicamide semble bien toléré mais la dilatation pupillaire est souvent de mauvaise qualité
- La Néosynéphrine est un vasoconstricteur. La dilution à 5 % n'est pas adaptée à la néonatalogie, de ce fait de la 2,5 % sera préparée par la pharmacie. Cette dilution est utilisée dans plusieurs unités de néonatalogie en France. Le collyre de Néosynéphrine 2,5 % sera utilisé en cas de dilatation insuffisante avec le tropicamide.

3/ Contre-indication :

Il faut reporter l'examen si l'enfant présente des troubles digestifs aigus : suspicion d'entérocolite ulcéro-nécrosante.
La Néosynéphrine est contre-indiquée si l'enfant présente des troubles du rythme cardiaque et/ou une hypertension artérielle.

4/ Réalisation pratique

- Tropicamide 0,5 % (spécialité Mydriaticum®) :

1 goutte dans chaque œil tous les ¼ heures : 4 à 6 gouttes au total

Comprimer l'angle interne de l'œil après chaque instillation

Essuyer la joue si nécessaire

- Phenylephrine 2,5 % (préparation Pharmacotechnie) :

Uniquement si dilatation insuffisante avec le Tropicamide après avis ophtalmologue et pédiatre

1 goutte dans chaque œil à instiller au moins ¼ heure après la dernière goutte de Tropicamide.

L'angle interne de l'œil doit être comprimé une minute après l'instillation et la joue essuyée si nécessaire.

5/ Surveillance

-Monitoring cardiorespiratoire et SAO2

-La TA est prise avant l'examen puis tous les 15 mn pendant 3 heures

- Tout problème digestif : ballonnement, augmentation des résidus, vomissement doit être signalée au médecin.

6/ Bibliographie

1/ Les collyres mydriatiques sont ils dangereux chez le nouveau-né prématuré ?

Baron-Janaillac et al . Archives de Pédiatrie 2011 (18) 299-302

	Clinique Universitaire de Médecine Néonatale, Pôle Couple-Enfant	
Classement	VDoc, rubrique Pôle Couple-Enfant, Néonatologie	

Rédaction		
Vérification		
Vérification qualité	F.Imburchia, Ingénieur Qualité UQEM	
Approbation		
Historique	V 1	2007

Annexe 4 : Dosage des collyres de phényléphrine par spectrométrie, Hôpital Trousseau

Hôpital d'Enfants Armand Trousseau		**Service de Pharmacie**
Dosage des collyres de phényléphrine par spectrophotométrie		
Rédigé le : 24/10/03	Validé le : 25/11/03	N° document : LAB.PREP.013.M.v1
Par : P. Roy	Par : J. Bordenave	Nombre de pages : 8
Qualité : interne	Qualité : Pharmacien Assistant	Destinataire(s) : Techniciens, pharmaciens, internes
Signature :	Signature :	

I. OBJET

Réalisation de l'**essai de teneur du collyre de phényléphrine** par spectrophotométrie dans le cadre du contrôle de qualité de la fabrication des préparations hospitalières.

II. DOMAINE D'APPLICATION

Laboratoire de dosage de médicament.

III. DOCUMENTS DE REFERENCE

- Monographie « phényléphrine » - Pharmacopée Européenne 4° édition
- Manuel technique Spectrophotomètre UVIKON 930

IV. DEFINITIONS

IV.1 Présentation

Fabrication par le service pharmacie de **collyre de phényléphrine** (préparations hospitalières) adaptés aux posologies pédiatriques.

Dosages des collyres fabriqués : **0,5 et 1 %.**

Matières premières : Collyres de Néosynéphrine® 5 et 10 %.

Excipients : Eau PPI.

IV.2 Echantillons

1 flacon de collyre (volume minimum d'échantillon = 3 ml) choisi de manière aléatoire dans le lot.

IV.3 Principe du dosage

La phényléphrine est une substance qui absorbe naturellement dans l'UV.

IV.4 Caractéristiques de la méthode

- Lectures des absorbances à λ = 260 nm
- Linéarité de la méthode démontrée dans le domaine de concentration 20 à 120 mg/.

Tableau 1 : Répétabilité, reproductibilité et exactitude de la méthode

Concentration (mg/l)	Répétabilité (moyenne ± ET) (%)	Reproductibilité (moyenne) (%)	Exactitude (moyenne ± ET) (%)
50	50,70 ± 0,68	1,23	1,40 ± 0,20
100	100,67 ± 1,70	1,41	0,67 ± 0,47

V. RESPONSABILITE

Réalisation de l'analyse : Technicien(ne) de laboratoire

Validation : Pharmacien assistant du laboratoire ou son remplaçant

VI. PROCESSUS

VI.1 Matériel et réactifs

VI.1.1 Appareillage

- Spectrophotomètre UVIKON 930 (laboratoire de toxicologie)
- Imprimante LQ-300 EPSON

VI.1.2 Matériel

Verrerie

- Fioles jaugées teintées de 50 et 100 ml (placards de la laverie) pour la fabrication des solutions mères et filles de phényléphrine (gamme et contrôle),
- Flacons en verre brun de 125 ml (laboratoire HPLC, placard 14, 3ème tiroir),
- Tubes à hémolyse pour les échantillons (paillasse laboratoire).

Autres matériels

- Sabot pour les pesées (laboratoire HPLC, placard 14, 1er tiroir),
- Spatule en acier (laboratoire HPLC, placard 14, 1er tiroir),
- Micro pipettes de 100 et 1000 µl (laboratoire HPLC),
- Porte-tubes à hémolyse (laboratoire de toxicologie, placard 8, 3ème tiroir).
- Cuves en quartz (laboratoire de toxicologie, rangement 8, 1° tiroir),

Consommables

- Cônes Diamond D200 et D1000 – Gilson (laboratoire HPLC),
- Tubes à hémolyse en verre (laboratoire de toxicologie, placard 9),

VI.1.3 Produits chimiques

- Phényléphrine – Sigma (étagère laboratoire HPLC),

VI.1.4 Réactifs

- Eau distillée

VI.1.5 Solutions mères et filles pour la gamme et les contrôles

a) Préparation des solutions mères et filles

➢ **Gamme**

Préparer les solutions mères dans des fioles jaugées teintées de 100 ml.

- **Solution mère de phényléphrine à 400 mg/l (S_0)**

Phényléphrine **40 mg**

Eau distillée QSP **100 ml**

➢ **Contrôles**

- **Solution mère de phényléphrine à 500 mg/l (C_0)**

Phényléphrine **50 mg**

Eau distillée QSP **100 ml**

b) Modalités de conservation des solutions mères et filles

Conserver les solutions mères pour la gamme et les contrôles dans les flacons en verre brun au réfrigérateur. Noter sur l'étiquette le nom du réactif et la date de fabrication.

Durée de conservation : 3 mois

c) Rangement des solutions mères et filles

Réfrigérateur laboratoire HPLC.

VI.2 Mode opératoire

VI.2.1 Préparation de la gamme d'étalonnage et des contrôles

Dans les tubes à hémolyse, introduire les différents réactifs, selon le schéma indiqué dans le tableau 2 ci-après.

Tableau 2 : Préparation de la gamme d'étalonnage et des contrôles

	Gamme					Contrôles	
Concentration	**0 mg/l**	**20 mg/l**	**40 mg/l**	**80 mg/l**	**120 mg/l**	**50 mg/l**	**100 mg/l**
S_o (µl)	0	250	500	1000	1500	-	-
Co (µl)	-	-	-	-	-	500	1000
Eau distillée (ml)	5000	4750	4500	4000	3500	4500	4000

VI.2.2 Préparation des échantillons

- **Dilution**

Transférer à l'aide d'une pipette **500 µl** de l'échantillon de collyre 0,5 ou 1% dans une fiole de 50 ml. Diluer avec de l'eau distillée et agiter. Compléter jusqu'au trait de jauge avec de l'eau distillée. Boucher la fiole avec un bouchon en verre et **agiter par**

retournements une dizaine de fois. On obtient alors un échantillon dilué à une concentration théorique de 50 ou 100 mg/L. répéter une deuxième fois cette opération.

VI.2.3 Mesure des absorbances

! Allumer le spectrophotomètre 30 minutes avant de réaliser le dosage !

1- Allumer l'écran : interrupteur sur le côté droit.

Allumer le spectrophotomètre : interrupteur sur le côté droit.

2- A l'écran, sélectionner **"select uvikon spectrophotometer functions"** (affichage par défaut, sinon sélectionner grâce aux flèches du clavier du spectrophotomètre) puis **Enter**.

3- sélectionner **"fixed wavelength"** (sélectionner grâce aux flèches du clavier du spectrophotomètre) puis **Enter**.

4- Le curseur est alors sur **"wavelength"**, appuyer sur enter et dans « parameter input » taper 260 puis appuyer sur **Enter**.

5- Utiliser les **cuves en quartz** pour la mesure.

Mettre les solutions dans les cuves. Remplir avec au moins 1 ml de solution.

Placer la cuve dans le support mesure du compartiment échantillon qui est équipé de 2 supports :

Celui à l'avant est le support de l'échantillon ("S" comme "sample") et celui à l'arrière est le support de référence ("R" comme "reference"). Placer les 2 faces transparentes de la cuve dans l'alignement du faisceau.

Remplir avec de l'eau distillée, la cuve placée dans le support référence. Laisser en place cette cuve, pour l'ensemble des mesures.

6- Réaliser un **Auto zéro**

- Remplir une cuve avec le point o de la gamme (eau distillée) et le placer dans le support de l'échantillon (S).
- Appuyer sur la touche *Auto zero* du clavier.

7- Lire successivement les points de la gamme et les contrôles.

Puis lire successivement les échantillons.

Pour lancer la mesure appuyer sur la touche **"measure"** du clavier.

La mesure de l'absorbance apparaît à l'écran.

Le message "ready" s'affiche en bas, à gauche de l'écran, à la fin des opérations de mesure.

A la fin des mesures, imprimer l'ensemble des résultats en appuyant sur la touche "**print**" du clavier.

VII TRAITEMENT DES RESULTATS

VII.1 Saisie informatique des résultats et traitement des données

Les résultats sont traités par informatique sur l'ordinateur du laboratoire de toxicologie. Suivre les étapes suivantes :

- Allumer l'ordinateur.
- Ouvrir dans "**Mes Documents**" le dossier "**Essais de teneur**" puis le dossier "**phényléphrine**".
- Double cliquer sur le fichier "**phényléphrine original**".
- Sélectionner dans le menu "Fichier", "Enregistrer sous". Enregistrer dans le dossier "phényléphrine" et nommer le fichier de la façon suivante : "phényléphrine - dosage - numéro d'ordonnancier". Cliquer sur "Enregistrer".

La feuille de calcul est pré remplie. Seules les cellules colorées sont à remplir (*annexe 1*).

- Sur la première ligne, dans les cases jaunes, rentrer la **date** en haut à gauche, le **dosage** (0,5 % ou 1 %) et le **numéro d'ordonnancier** des collyres à contrôler.
- Dans les cellules bleues, saisir les **absorbances** mesurées pour la gamme étalon (tableau I), les contrôles (tableau II) et les échantillons (tableau III).
- L'équation de la courbe de calibration s'affiche sur le graphique. Elle est de type y = **a** x + **b**. Rentrer dans les cellules colorées en bleu les valeurs de **a** et **b**. Attention, la valeur de b peut être négative.

Toutes ces étapes permettent d'obtenir les informations suivantes :

- *Exactitudes des contrôles : elles doivent être inférieures à 5 %,*
- *Concentration moyenne, écart-type et exactitude.*

Enregistrer la feuille de résultats : sélectionner dans le menu "Fichier", la fonction "Enregistrer".

- Imprimer la feuille de résultats.

VII.2 Rendu des résultats

- Dans le cahier de laboratoire "Spectrophotométrie" :
    - Inscrire la date, le dosage réalisé, le dosage et le numéro d'ordonnancier
    - Inscrire les réactifs utilisés et noter entre parenthèses la date de fabrication des réactifs.
    - Coller l'étiquette du conditionnement des collyres.
    - Coller la feuille de résultats de mesure de l'absorbance du spectrophotomètre.
    - Coller la feuille de résultats Excel.
- Recopier sur la fiche de contrôle, dans la partie "essai de teneur", la teneur moyenne, l'écart-type et l'exactitude de la teneur.
- L'essai de teneur sera validé par le pharmacien assistant du laboratoire.

Annexe 5 : Tolérance du principe actif, des excipients et des produits de dégradation

	Effets indésirables	**Effets indésirables du collyre NEOSYNEPHRINE® 10% Faure en unidose**
Phényléphrine chlorhydrate	Effets indésirables systémiques, particulièrement observables chez l'adolescent et le sujet âgé : - Élévation de la pression artérielle, tachycardie. - Tremblements, pâleur, céphalées. - Risque d'accidents majeurs tels que : hypertension sévère ; œdème pulmonaire, syndrome coronarien aigu, infarctus du myocarde, troubles du rythme (32).	Effets indésirables oculaires : - Mydriase gênante, photophobie. - Risque de glaucome aigu par fermeture de l'angle. - Irritation ou de picotements transitoires. - Possibilité de réactions allergiques : blépharite, conjonctivite, kératite ponctuée superficielle (17).
Acide borique	Bien toléré aux quantités utilisées comme excipient (33)	
Sodium borate	Bien toléré aux quantités utilisées comme excipient (33)	
Edétate disodique	Bien toléré aux quantités utilisées comme excipient (33)	
Produit de dégradation principal : Adrénaline	Effets indésirables oculaires : - Vision floue, photophobie, douleurs oculaires, hyperhémie conjonctivale - Réactions cutanées de sensibilisation de la conjonctive et d'allergie locales - Dépôts pigmentaires dans la cornée, la conjonctive et les paupières (utilisation prolongée) Effets indésirables systémiques rares - Maux de tête - Palpitations, tachycardie, extrasystoles et l'élévation de la pression artérielle, arythmies cardiaques, évanouissement, sueurs, pâleur, tremblements (34).	

Annexe 6 : Toxicité du principe actif, des excipients et des produits de dégradation

	Toxicité aigue	Toxicité chronique	Cancérogénicité	Mutagénicité	Reprotoxicité
Phényléphrine	Hypertension sévère, œdème pulmonaire aigu, syndrome coronarien aigu, infarctus du myocarde, troubles du rythme ventriculaire, accident vasculaire cérébral, convulsion, coma. Le délai d'apparition est en général rapide, le traitement est symptomatique (17).	Pas de données	Non cancérogène	Non mutagène	En clinique, les résultats de quelques études épidémiologiques semblent évoquer un effet malformatif de la phényléphrine. Dans la très grande majorité des cas, cette molécule était associée à d'autres, dans le cadre d'une pathologie le plus souvent virale, et la part respective des traitements et de la maladie ne peut être estimée. Pas de données suffisantes concernant la foetotoxicité (17).
Borate de sodium	Effets cutanés et muqueux, digestifs et neurologiques. Une insuffisance rénale est observée dans les formes graves. Peu irritants et pas sensibilisants (22).		Non cancérogène	Non mutagène	Les effets observés chez l'animal ne sont pas confirmés chez l'homme. Toxique pour la reproduction catégorie 2. R60/61 selon la directive 67/548/CEE (22).
Acide borique	Effets cutanés et muqueux, digestifs et neurologiques. Une insuffisance rénale est observée dans les formes graves. Peu irritants et pas sensibilisants (23).		Pas de données	Pas de données	Les effets observés chez l'animal ne sont pas confirmés chez l'homme. Toxique pour la reproduction catégorie 2. R60/61 selon la directive 67/548/CEE (23).
Edétate de sodium	Présence de sel de sodium	Pas de données	Pas de données	Pas de données	Pas de données
Produit de dégradation principal : Adrénaline	En cas de surdosage, on peut observer: vasoconstriction, glycogénolyse hépatique, fibrillation ventriculaire, collapsus (34).	Pas de données	Pas de données	Pas de données	Pas de données

Annexe 7 : Formulations des collyres de phényléphrine commercialisés ou préparés en France et aux USA

Laboratoire ou Hôpital	Nom spécialité	Dosage	Composition	Excipient à effet notoire	Fonction	Effets indésirables	Références
Akorn	AK-DILATE®	2,50%	Sodium phosphate dibasique	Oui (Na)	Tampon		(17, Annexes 1 et 2)
			Sodium phosphate monobasique	Oui (Na)	Tampon		
			Sodium hydroxyde ou acide phosphorique		Ajustement du pH		
			EPPI		Solvant		
			Chlorure de benzalkonium	Oui	Conservateur	Irritation oculaire	
Alcon	MYDFRIN®	2,50%	Acide borique	Oui	Conservateur	CI E<3ans	
			Sodium bisulfite	Oui (Na)	Conservateur, antioxydant	Risques d'allergies sévères	
			Edetate disodique	Oui (Na)	Agent chélatant Conservateur		
			Sodium hydroxyde ou acide chlorhydrique		Ajustement du pH		
			EPPI		Solvant		
			Chlorure de benzalkonium	Oui	Conservateur	Irritation oculaire	
Falcon	PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE OPHTHALMIC SOLUTION®	2,50%	Acide borique	Oui	Conservateur	CI E<3ans	
			Sodium bisulfite	Oui (sulfite)	Conservateur, antioxydant	Risques d'allergies sévères	
			Edetate disodique	Oui (Na)	Agent chélatant Conservateur		
			Sodium hydroxyde ou acide chlorhydrique		Ajustement du pH		
			EPPI		Solvant		
Europhta	NEOSYNEPHRINE® FAURE	5 et 10%	Acide borique	Oui	Conservateur	CI E<3ans	
			Sodium borate	Oui (Na)	Conservateur		
			Edetate disodique	Oui (Na)	Agent chélatant Conservateur		
			EPPI		Solvant		
			Thiomersal*	Oui	Conservateur	Risque d'allergies	
CHU de Bordeaux		2,5%	Acide borique	Oui	Conservateur	CI E<3ans	
			Sodium borate	Oui	Conservateur, agent tampon,	CI E<3ans	
			Edetate disodique	Oui (Na)	Agent chélatant Conservateur		
			EPPI		Solvant		

*Uniquement dans les récipients unidoses, CI E<3ans : contre-indiqué chez les enfants de moins de 3 ans, EPPI : Eau pour préparation injectable, Na : sodium

Annexe 8 : Incompatibilités physico-chimiques de la phényléphrine : site en Y

Médicament	Concentration (mg/mL)	Diluant	Concentration en phényléphrine (mg/mL)	Remarques	Références
Furosémide	4	NaCl 0,9%	0,64	Formation d'un précipité en 5 à 15 min	(26,35)
Furosémide	4	Glucose 5%	0,64		
Lansoprazole	0,55	NaCl 0,9%	1		
Propofol			0,1		
Thiopental	25		10	Formation immédiate d'un précipité blanc	

Glucose 5% : solution de glucose 5%, NaCl 0,9% : solution de chlorure de sodium 0,9% sodium

Références bibliographiques:

1. Arnaud B. L'enfant à risque et la pathologie. 2001;29-32.

2. Beby F, Burillon C, Putet G, Denis P. Rétinopathie du prématuré: résultats de l'examen du fond d'œil chez 94 enfants à risque. J Fr Ophtalmol. 2004 avr.;27(4):337-44.

3. Baron-Janaillac M, Cneude F, Bavoux F, Cornali P, Jobert V, Fiacre A, et al. Les collyres mydriatiques sont-ils dangereux chez le nouveau-né prématuré? Arch Pediatr. 2011 mars;18(3):299-302.

4. Willems L, Allegaert K, Casteels I. Prospective assessment of systemic side effects of topical ophthalmic drug administration for screening for retinopathy of prematurity. 2006;7(3).

5. Bolt B, Benz B, Koerner F, Bossi E. A mydriatic eye-drop combination without systemic effects for premature infants: a prospective double-blind study. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 1992 juin;29(3):157-62.

6. Fleck BW, Dhillon B, Mitchell A. Additive mydriatic effect of 2.5% phenylephrine and 0.5% tropicamide eyedrops in premature babies. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 1994 avr.;31(2):130.

7. Oğüt MS, Bozkurt N, Ozek E, Birgen H, Kazokoğlú H, Oğüt M. Effects and side effects of mydriatic eyedrops in neonates. Eur J Ophthalmol. 1996 juin;6(2):192-6.

8. Chew C, Rahman RA, Shafie SM, Mohamad Z. Comparison of mydriatic regimens used in screening for retinopathy of prematurity in preterm infants with dark irides. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2005 juin;42(3):166-73.

9. Punyawattanaporn A, Tengtrisorn S, Sangsupawanich P. Pupil dilatation after single and triple doses of mydriatic agent in preterm infants. J Med Assoc Thai. 2009 nov.;92(11):1458-62.

10. Elsayed MA, Obiakara AC, Uzodinma SU. Bromination methods for determination of phenylephrine hydrochloride in nose drops, salicylamide in tablets, and tetracycline hydrochloride in capsules. J Assoc Off Anal Chem. 1981 juill.;64(4):860-3.

11. Shama SA. Spectrophotometric determination of phenylephrine HCl and orphenadrine citrate in pure and in dosage forms. J Pharm Biomed Anal. 2002 nov.;30(4):1385-92.

12. Knochen M, Giglio J. Flow-injection determination of phenylephrine hydrochloride in pharmaceutical dosage forms with on-line solid-phase extraction and spectrophotometric detection. Talanta. 2004 déc. 15;64(5):1226-32.

13. Erk N. Quantitative analysis of chlorpheniramine maleate and phenylephrine hydrochloride in nasal drops by differential-derivative spectrophotometric, zero-crossing first derivative UV spectrophotometric and absorbance ratio methods. J Pharm Biomed Anal. 2000 nov.;23(6):1023-31.

14. Galmier MJ, Frasey AM, Meski S, Beyssac E, Petit J, Aiache JM, et al. High-performance liquid chromatographic determination of phenylephrine and tropicamide in human aqueous humor. Biomed. Chromatogr. 2000 mai;14(3):202-4.

15. Olmo B, García A, Marín A, Barbas C. New approaches with two cyano columns to the separation of acetaminophen, phenylephrine, chlorpheniramine and related compounds. J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. 2005 mars 25;817(2):159-65.

16. Douša M, Gibala P, Havlíček J, Plaček L, Tkadlecová M, Břicháč J. Drug-excipient compatibility testing-Identification and characterization of degradation products of phenylephrine in several pharmaceutical formulations against the common cold. J Pharm Biomed Anal. 2011 juill. 15;55(5):949-56.

17. Résumé des Caractéristiques du Produit NEOSYNEPHRINE® 10% unidoses. 2012.

18. Pharmacopée européenne 7.5. 2012.

19. Botelho C, Rodrigues J, Castel Branco MG. Allergic contact blepheroconjunctivitis with phenylephrine eyedrops--the relevance of late readings of intradermal tests. Allergol Immunopathol (Madr). 2007 août;35(4):157-8.

20. Calenda E, Richez F, Muraine M. Acute hypertension due to phenylephrine eyedrops in a newborn. Can. J. Ophthalmol. 2007 juin;42(3):486.

21. Shinomiya K, Kajima M, Tajika H, Shiota H, Nakagawa R, Saijyou T. Renal failure caused by eyedrops containing phenylephrine in a case of retinopathy of prematurity. J. Med. Invest. 2003 août;50(3-4):203-6.

22. INRS. Fiche de données de sécurité du borax. [cité le 18 juillet 2012]. Consulté sur: http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/doc/fichetox.html?refINRS=FT%20287

23. INRS. Fiche de données de sécurité de l'acide borique. [cité le 18 juillet 2012]. Consulté sur: http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/doc/fichetox.html?refINRS=FT%20138

24. Blandin F, Université JF. Le chlorhydrate de phényléphrine activité, étude des produits de dégradation, stabilité selon la nature du conditionnement [thèse d'exercice]. 1982.

25. Information professionnelle du Compendium Suisse des Médicaments pour le collyre Phényléphrine 5% Bausch and Lomb [Internet]. 2011 [cité le 9 août 2012]. Consulté sur: http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/phenylephrine.pdf

26. Trissel LA. Handbook on injectable drugs. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2011.

27. Luduena FP, Snyder AL, Lands AM. Effect of ultra-violet irradiation of phenylephrine solutions. J. Pharm. Pharmacol. 1963 août;15:538-43.

28. Millard BJ, Priaulx DJ, Shotton E. The stability of aqueous solutions of phenylephrine at elevated temperatures: identification of the decomposition products. J. Pharm. Pharmacol. 1973 déc.;25:Suppl:24P-31P.

29. Chafetz L, Chow LH. Photochemical hydroxylation of phenylephrine to epinephrine (adrenaline). J Pharm Biomed Anal. 1988;6(5):511-4.

30. AFSSaPS. Liste des Excipients à Effet Notoire ; 2009 [cité le 9 août 2012]. Consulté sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/29aa941a3e557fb62cbe45ab09dce305.pdf

31. AFSSaPS. Décision du 12 mars 2010 portant inscription au répertoire des groupes génériques mentionné à l'article R. 5121-5 du code de la santé publique. [cité le 19 juillet 2012]; Consulté sur: ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/22fb00587fd590e7752276240c5baadd.pdf

32. Résumé des Caractéristiques du Produit PHENYLEPHRINE® RENAUDIN solution injectable.

33. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, American Pharmacists Association. Handbook of pharmaceutical excipients. London; Chicago; Washington, DC: Pharmaceutical Press; American Pharmacists Association; 2009.

34. Résumé des Caractéristiques du Produit ADRENALINE® RENAUDIN solution injectable.

35. Stabilis. Monographie sur la stabilité de la phényléphrine. [cité le 18 juillet 2012]. Consulté sur: http://www.stabilis.org/Monographie.pdf.php?Molecule=Phenylephrine%20hydrochloride

Annexe 3 : Formulaire Etude de faisabilité du collyre de ticarcilline 6mg/mL

CHU GRENOBLE	UF de PHARMACOTECHNIE
	ETUDE DE FAISABILITE D'UNE PREPARATION OPHTALMIQUE

NOM DU PRINCIPE ACTIF/ DE LA PREPARATION : TICARCILLINE
Forme galénique demandée : Collyre
Dosage demandé : 6mg/mL **Date de la demande :** Juin 2012
Indication : Traitement des infections bactériennes ophtalmiques
Type de préparation : Magistrale

OPERATIONS PRELIMINAIRES

INTERET PHARMACO-THERAPEUTIQUE	L'intérêt de la trithérapie ticarcilline-gentamicine-vancomycine est le traitement probabiliste des kératites bactériennes sévères (1–3). Ces collyres peuvent également être utilisés comme traitement adjuvant dans l'endophtalmie aigüe (4). **Contexte médical :** Les kératites bactériennes sévères ont un pronostic visuel péjoratif avec notamment les risques de perforation cornéenne et d'endophtalmie (2,5,6). Leur prise en charge reste une urgence thérapeutique dont l'objectif est d'éradiquer rapidement les agents infectieux (1). **Epidémiologie :** La kératite bactérienne sévère sans facteur de risque est rare (6). Chez les sujets jeunes, le facteur de risque principal est le port des lentilles de contact, (2,5,6) tandis que chez les sujets plus âgés, il s'agit des pathologies de la surface cornéenne (2). Les germes responsables de cette infection varient en fonction des facteurs de risques : • Chez les porteurs de lentilles de contact : les bacilles à Gram négatif • Chez les autres patients : les staphylocoques et les streptocoques (6). **Le diagnostic et l'examen de référence :** Les kératites bactériennes présentent un œdème cornéen, une rougeur conjonctivale, des sécrétions purulentes, une photophobie, une baisse de l'acuité visuelle et des douleurs intenses. La kératite bactérienne grave se définit par un infiltrat cornéen supérieur à 2mm, une localisation centrale à moins de 3mm de l'axe optique, une réaction inflammatoire de la chambre antérieure, une lésion infiltrant plus de 50% du stroma, une aggravation malgré un traitement antibiotique topique de 24 heures, une sclérite et/ou une endophtalmie associée (1–3,7). L'endophtalmie se définit quant à elle par une hyalite du segment postérieur objectivée par lampe à fente ou par échographie. L'examen permettant le diagnostic microbiologique est réalisé par grattage cornéen profond, si possible avant tout traitement anti-infectieux, et après rinçage de la surface oculaire. Le produit de grattage est étalé sur lame, puis coloré au Gram et au May-Grünwald-Giemsa (MGG) pour examen direct. Il est également ensemencé dans une gélose chocolat POLYVITEX® et un milieu POTAGERM®. **Les traitements conventionnels :** Le traitement des kératites bactériennes est indispensable, il doit être adapté et rapide car l'abcès cornéen peut être une menace grave pour le pronostic visuel. En l'absence de critère de gravité ou de facteur de risque, le traitement s'effectue en ambulatoire à l'aide d'un traitement antibiotique adapté en mono- ou en bithérapie (1,6,7). En 2004, l'AFSSaPS recommandait : • La ciprofloxacine pour la plupart des abcès, ulcères et kératites dus à des bacilles à Gram - ou à des staphylocoques sensibles à la méticilline,

	• Les aminosides, les fluoroquinolones, la bacitracine, la polymyxine b, l'acide fusidique et la rifamycine pour les kératites simples et les ulcères, • Les tétracyclines pour les kératites simples. En présence de facteurs de risques, de critères de gravité ou en l'absence de réponse au traitement après 24 heures, il convient de mettre en place un traitement intensif à doses soutenues, associant deux ou trois molécules différentes, comprenant ou non des collyres hospitaliers. Dans la littérature les associations les plus retrouvées sont la bithérapie vancomycine-ceftazidime (4,5) et la trithérapie ticarcilline-gentamicine-vancomycine. (TGV) (1–3,6,8). En fonction des résultats de l'antibiogramme, l'antibiothérapie est ensuite adaptée. L'intérêt de cette trithérapie réside dans le spectre couvert. En effet, la ticarcilline et gentamicine sont actives contre les bactéries à Gram négatif, notamment *P. aeruginosa*, et la vancomycine est efficace contre les germes à Gram positif dont les staphylocoques résistants à la méticilline, et les cocci à Gram négatif (6). La vancomycine agit également en synergie avec les aminosides, dont la gentamicine, et permet ainsi le traitement des kératites à *S. pneumoniae* résistantes aux pénicillines (9).	
BON USAGE DE LA PREPARATION	• Ajustement thérapeutique • Adaptation galénique • Amélioration de l'acceptabilité • Renforcement de l'observance • Diminution des risques • Autres :	□ Oui □ Oui □ Non □ Non □ Oui □ Non
RESPECT DE LA REGLEMENTATION		□ Oui
SPECIALITE PHARMACEUTIQUE DISPONIBLE POUR CETTE INDICATION	• ATU • AMM : Les produits commercialisés sont présentés dans l'annexe 1.	□ Non □ Oui
FORMULE INSCRITE AU FORMULAIRE NATIONAL		□ Non
PREPARATION REALISEE DANS UNE AUTRE PUI	Si oui, où ? Comment ? Stabilité? CHNO à Paris, stable 30 jours au frigo *Joindre les documents à la fiche de faisabilité*	□ Oui
RISQUE SANITAIRE	• Risque pour le préparateur • Risque pour le patient – Surdosage – Contamination microbienne du collyre – Allergies aux b-lactamines (10).	□ Non □ Oui □ Oui □ Oui
DOCUMENTAIRE	• Indication vérifiée (1–3,6,11) • Dosage conforme (1,2,6,11) • Posologie conforme : Une dose de charge est administrée à raison d'une goutte toutes les 30 minutes les premières heures. Puis, une goutte est instillée toutes les heures pendant 48h. Ensuite, le traitement est adapté aux résultats de l'antibiogramme. Le délai entre deux instillations est de 10 minutes (1–3,6,11). • Méthode de dosage – UV/visible (11) – CLHP : (11–14) • Cas rapportés (2,3,6,15) • Association possible avec un collyre – TGV (1–3,6,15)	□ Oui □ Oui □ Oui □ Oui □ Oui □ Oui

	• Données pharmaceutiques relatives aux matières 1ères (substance(s) active(s), excipient(s), adjuvant(s) de préparation (10,16). • Données toxicologiques et cliniques relatives aux substances actives et excipients de préparation (10,11,17) (annexes 2). *Joindre les articles à la fiche de faisabilité*	

PERTINENCE PHARMACEUTIQUE

PRE FORMULATION GALENIQUE	• Etude de pharmacocinétique : Pas de données publiées • Caractéristiques PC du PA – pH = 5,5-7,5 (16,18) – pKa = 2,6 et 3,4 – lipophilie / hydrophilie : log P = pas de données – Non sensible à la lumière (12) – Température de conservation : inférieure à 25°C (10) – Les produits de dégradation sont l'acide pénicilloïque et acide pénilloïque de ticarcilline. Ils sont inactifs et non toxiques (11).	
FORMLATION	• Principe actif □ Spécialité : TICARPEN® Laboratoire GlaxoSmithKline **Choix du dosage** : Il a été choisi par de nombreux confrères hospitaliers. Il permet d'obtenir une efficacité clinique, une bonne tolérance et l'absence de toxicité. Il n'existe pas à ma connaissance de données de la littérature concernant la pertinence d'une concentration particulière des collyres à base de ticarcilline (11). **Choix de la formulation** Il n'existe qu'une seule spécialité contenant uniquement de la ticarcilline : TICARPEN® 5g du laboratoire GlaxoSmithKline. Cette spécialité commerciale se présente en poudre pour solution injectable. Il convient de la reconstituer dans un premier temps avec de l'EPPI avant de la diluer avec une solution injectable de chlorure de sodium 0,9% (11,12). - pH : 5,5 - Osmolalité : 295mOsm/kg	
MATERIEL NECESSAIRE	• Faisabilité technique – Première étape : Reconstitution dans de l'EPPI – Deuxième étape : Dilution au 1/10ème avec du NaCl 0,9% – Troisième étape : Prélever 2,4mL de cette dernière dilution et réaliser un QSP 10mL – Quatrième étape : Répartition aseptique • Equipement – Hotte : HFAL Type: flux horizontal – Autre: • Conditionnement – Type : Flacon en verre type I non teinté (12) – Choix : Ticarcilline insensible à la lumière	□ Oui □ Oui
COMPATIBILITE-INTERACTIONS	• Interactions connues – Excipient- PA – Médicamenteuses : Méthotrexate (10) • Incompatibilités connues – Contenu / contenant – Médicamenteuses : Annexe 4 (10,19) – Influence de la filtration	□ Non □ Oui □ Non □ Oui □ Oui

STABILITE	• Etudes de stabilité validées (11,12) – Le collyre à 5mg/mL est stable après 9 semaines de congélation à -20°C puis 6 jours à température ambiante, ouvert 2 fois par jour (12) mais le dosage n'est pas le même. – Le collyre à 6mg/mL est stable 16 jours à +4°C et 3 jours à 21°C (11) mais le récipient n'est pas le même et cela ne tient pas compte des ouvertures de 4 à 24 fois par jour. • Conditions de conservation à valider : Stabilité du collyre de ticarcilline 6mg/mL conditionnés dans des flacons en verre brun de type I, congelés et conservés entre +4 et + 8°C.	□ Oui
CONTROLES	• Nécessaires : – Etiquetage – Organoleptique : collyre incolore et limpide – Dosage en PA – Stérilité – Comptage particulaire – PH – Osmolalité	 □ Oui □ Oui □ Non □ Oui □ Non □ Oui □ Oui

MOYENS

REALISATION	• Quantité estimée • Périodicité • Durée de préparation • Délai de fabrication (urgence ?)	75 collyres par an A la demande 30 minutes Oui
MOYENS DE PREPARATION	• Locaux adaptés • Locaux disponibles • Spécificités	□ Oui □ Oui □ Oui
	• Personnel formé • Personnel disponible	□ Oui □ Oui
	• Matériel adapté • Matériel disponible • Spécificités :	□ Oui □ Oui □ Non
CONTROLES DE LA PREPARATION	• Nécessaires ? • Microbiologique • Physico-chimique	 □ Oui □ Oui
	• Locaux adaptés • Locaux disponibles • Spécificités : • Personnel formé • Personnel disponible • Matériel adapté • Matériel disponible • Spécificités :	□ Oui □ Oui □ Oui □ Oui □ Oui □ Non

RAPPORT
Points critiques éventuels de la réalisation de la préparation

Aucun

Décision de réalisation de la préparation:

- Oui
- Non

Date :

Signature du pharmacien responsable de la préparation (UF pharmacotechnie) :

Signature du pharmacien responsable des essais cliniques (pour les préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales)

POUR LES PREPARATIONS ACCEPTEES

- **Calcul du coût :** ☐ …….
- **Rédaction de la fiche de préparation** ☒
- **Etiquetage :**
  - Inscription à une liste ☒Oui ☐Non si oui, laquelle : Liste I
  - Excipient à effet notoire ☒ Oui ☐ Non
- **Documents à fournir :**
  - ☒ Monographie pharmacopée des matières premières
  - ☐Fiche de sécurité et de manipulation
  - ☒Bibliographie
  - ☐Formulaire de validation du test de remplissage aseptique s'il s'agit d'une préparation hospitalière stérile
  - ☐Formulaire de validation de l'essai de stérilité s'il s'agit d'une préparation stérile
  - ☐Formulaire de validation des contrôles

POURE CHAQUE CHANGEMENT : **REFAIRE UNE FICHE DE FAISABILITE**
ET L'INDEXER EN NOTANT LA RAISON DE CE CHANGEMENT

Annexe 1 : Les différents antibiotiques topiques commercialisés en France dans le traitement des kératites bactériennes et leur spectre d'activité

Produit	**DCI**	**Dosage**	**Laboratoire**	**Forme galénique**	**Spectre**					
					Gram +			Gram -		
					SMS	SMR	Strepto.	H. Influ	P. aeru	Entérobact.
FUCITHALMIC®	Acide fusidique	1%	LEO Pharma	Gel	S		I	R		
GENTALLINE®	Gentamicine	0,30%	MSD France	Collyre	S	40 à 60 % S	R	S	5 à 40% S	S
TOBRABACT®	Tobramycine	0,30%	MEDICOM HEALTHCARE LTD	Collyre	S	R	R	S	5 à 40% S	S
TOBREX®			ALCON	Collyre et pommade						
AUREOMYCINE® EVANS	Chlortétracycline	1%	DB PHARMA	Pommade	S	70 à 80 % S	20 à 90 % S	10 % S	R	
CILOXAN®	Ciprofloxacine	0,30%	ALCON	Collyre et pommade	S	R	I	S	1 à 45% S	0 à 13% S
CHIBROXINE®	Norfloxacine	0,30%	THEA	Collyre	0 à 16 % S	R			0 à 45% S	0 à 65% S
EXOCINE®	Ofloxacine	0,30%	ALLERGAN	Collyre	S	R	I	S	45 à 85% S	15 à 25% S
AZYTER®	Azithromycine	15mg/g	THEA	Collyre	S	70 à 80 % S	16% à 70% S	S	R	R
RIFAMYCINE® CHIBRET	Rifamycine	1MUI/100g	THEA	Collyre et pommade	S	2 à 30% S	S	S	R	R
ATEBEMYXINE®	Néomycine	34 000 UI	CHAUVIN	Collyre et pommade	S	R	R	25 à 35% S	S	10 à 20% S
	Polymyxine B	100 000 UI			R				S	S
CEBEMYXINE®	Néomycine	34 000 UI	CHAUVIN	Collyre et pommade	S	R	R	25 à 35% S	S	10 à 20% S
	Polymyxine B	100 000 UI			R				S	S

Entérobat. : entérobactéries, H.influ. : *Haemophilus influenzae*, I : sensibilité intermédiaire, P. aeru. : *Pseudomonas aeruginosa*, S : sensible, SMR : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, SMS : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline, Strepto ; : streptocoques, R : résistant.

Annexe 2 : Tolérance de la ticarcilline et de ses produits de dégradation

	Effets indésirables	Effets indésirables oculaires
TICARPEN® composé de Ticarcilline sodique	- Réactions d'hypersensibilité, œdème de Quincke, - Anémie, thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie, éosinophilie, - Allongement du temps de saignement et baisse du taux de prothrombine, - Augmentation modérée et transitoire des enzymes hépatiques (ASAT et/ou ALAT), - Prurit, éruption maculopapuleuse, réactions bulleuses, - Candidoses cutanéomuqueuses, - Hypokaliémie, néphrite interstitielle aiguë(20).	Pas de données publiées
Produits de dégradation : acide pénicilloïque et acide pénilloïque	Réactions d'hypersensibilité (21).	Pas de données publiées

Annexe 3 : Toxicité de la ticarcilline et de ses produits de dégradation

	Toxicité aigue	Toxicité chronique	Cancérogénicité	Mutagénicité	Reprotoxicité
TICARPEN® composé de Ticarcilline sodique	Saignements ou diminution de l'agrégabilité plaquettaire, troubles neuropsychiques, hyperexcitabilité musculaire et convulsions en cas de fortes posologies ou d'insuffisance rénale (20).	Cystite avec hématurie. (20)	Pas de données suffisantes	Pas de données suffisantes	Pas de données suffisantes
Produits de dégradation: acide pénicilloïque et acide pénilloïque	Pas de données publiées	Pas de données publiées	Pas de données publiées	Pas de données publiées	Pas de données publiées

Annexe 4 : Incompatibilités physico-chimiques de la ticarcilline

Médicament	Concentration (mg/L)	Diluant	Concentration en ticarcilline (mg/L)	Références
Nutrition parentérale			2	(19)
Amikacine sulfate				
Amphotéricine B - liposomale	0,83	Glucose 5%	30	
Fluconazole	2		15	
Gentamicine sulfate				
Netilmicine sulfate				
Tobramycine sulfate				
Vancomycine hydrochloride	20	Glucose 5%	>> 200	

Références bibliographiques :

1. Chiquet C, Romanet J-P. Prescrire les collyres fortifiés. J Fr Ophtalmol. 2007 avr.;30(4):423-30.

2. Darugar A, Gaujoux T, Goldschmidt P, Chaumeil C, Laroche L, Borderie V. Caractéristiques cliniques, microbiologiques et thérapeutiques d'une série de 111 kératites bactériennes sévères. J Fr Ophtalmol. 2011 juin;34(6):362-8.

3. Mesplié N, Kérautret J, Léoni S, Dubois V, Colin J. Kératites bactériennes sévères et sensibilité des germes aux fluoroquinolones. J Fr Ophtalmol. 2009 avr.;32(4):273-6.

4. Lafontaine P-O, Bron AM, Creuzot-Garcher C. Étude prospective sur les endophtalmies aiguës postopératoires: Description clinique, prise en charge et facteurs de risque. Journal Français d'Ophtalmologie. 2005 févr.;28(2):135-48.

5. Kerautret J, Raobela L, Colin J. Kératites bactériennes sévères: étude rétrospective clinique et microbiologique. J Fr Ophtalmol. 2006 oct.;29(8):883-8.

6. Bourcier T, Thomas F, Borderie V, Chaumeil C, Laroche L. Bacterial keratitis: predisposing factors, clinical and microbiological review of 300 cases. Br J Ophthalmol. 2003 juill.;87(7):834-8.

7. AFSSaPS. Collyres et autres topiques antibiotiques dans les infections oculaires superficielles ; 2004 [cité le 12 août 2012]. Consulté sur : http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/2004-atb-locale-OPH-argu-afssaps.pdf

8. Tuil E. Ophtalmologie en urgence. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2009.

9. Guzek JP, Cline DJ, Row PK, Wessels IF, Beeve S, Ispirescu S, et al. Rabbit Streptococcus pneumoniae keratitis model and topical therapy. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1998 oct.;39(11):2012-7.

10. Résumé des Caractéristiques du Produit FUNGIZONE® 50 mg poudre pour solution injectable. 2007.

11. Galvez O, Mullot J-U, Mullot H, Simon L, Grippi R, Payen C, et al. Étude de stabilité d'un collyre à 6 mg/mL de ticarcilline. Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien. 2007 déc.;42(171):171-6.

12. Blondeel S, Pelloquin A, Pointereau-Bellanger A, Thuillier A, Fernandez C. Effect of freezing on stability of a fortified 5 mg/mL ticarcillin ophthalmic solution. Can J Hosp Pham. 2005 avr.;58(2):65-70.

13. Shull VH, Dick JD. Determination of ticarcillin levels in serum by high-pressure liquid chromatography. Antimicrob. Agents Chemother. 1985 nov.;28(5):597-600.

14. Zhu Z, Xuan DW, Nightingale CH. Modification of an ion-paired high pressure liquid chromatography for ticarcillin in human serum. Zhongguo Yao Li Xue Bao. 1996 sept.;17(5):395-8.

15. Le Lez M-L, Lanotte P, Arsene S, Arbeille B, Pisella P-J. Endophtalmies postopératoires à Enterococcus faecalis à propos de trois cas. J Fr Ophtalmol. 2004 mars;27(3):271-7.

16. Pharmacopée Européenne 7.5. 2012.

17. Heigle TJ, Peyman GA. Retinal toxicity of intravitreal ticarcillin. Ophthalmic Surg. 1990 août;21(8):563-5.

18. Carl Roth. Fiche de données de sécurité de la ticarcilline. [cité le 12 août 2012]. Consulté sur : http://www.carlroth.com/media/_fr-nl/sdpdf/4161f.PDF

19. Stabilis. Monographie sur la stabilité de la ticarcilline. [cité le 12 août 2012]. Consulté sur : http://www.stabilis.org/Monographie.pdf.php?Molecule=Ticarcillin%20sodium

20. Résumé des Caractéristiques du Produit TICARPEN®. 2012.

21. Nicholas E, Hess G, Colten HR. Degradation of penicillin, ticarcillin, and carbenicillin resulting from storage of unit doses. N. Engl. J. Med. 1982 mars 4;306(9):547-8.

Annexe 4 : Formulaire Etude de faisabilité du collyre de gentamicine 15mg/mL

CHU GRENOBLE	UF de PHARMACOTECHNIE
	ETUDE DE FAISABILITE D'UNE PREPARATION OPHTALMIQUE

NOM DU PRINCIPE ACTIF/ DE LA PREPARATION : GENTAMICINE
Forme galénique demandée : Collyre
Dosage demandé : 15mg/mL **Date de la demande :**
Indication : Traitement des infections bactériennes ophtalmiques
Type de préparation : Magistrale

OPERATIONS PRELIMINAIRES

INTERET PHARMACO-THERAPEUTIQUE	L'intérêt de la trithérapie ticarcilline-gentamicine-vancomycine est le traitement probabiliste des kératites bactériennes sévères (1–3). Ces collyres peuvent également être utilisés comme traitement adjuvant dans l'endophtalmie aigüe (4). **Contexte médical :** Les kératites bactériennes sévères ont un pronostic visuel péjoratif avec notamment les risques de perforation cornéenne et d'endophtalmie (2,5,6). Leur prise en charge reste une urgence thérapeutique dont l'objectif est d'éradiquer rapidement les agents infectieux (1). **Epidémiologie :** La kératite bactérienne sévère sans facteur de risque est rare (6). Chez les sujets jeunes, le facteur de risque principal est le port des lentilles de contact, (2,5,6) tandis que chez les sujets plus âgés, il s'agit des pathologies de la surface cornéenne (2). Les germes responsables de cette infection varient en fonction des facteurs de risques : • Chez les porteurs de lentilles de contact : les bacilles à Gram négatif • Chez les autres patients : les staphylocoques et les streptocoques (6). **Le diagnostic et l'examen de référence :** Les kératites bactériennes présentent un œdème cornéen, une rougeur conjonctivale, des sécrétions purulentes, une photophobie, une baisse de l'acuité visuelle et des douleurs intenses. La kératite bactérienne grave se définit par un infiltrat cornéen supérieur à 2mm, une localisation centrale à moins de 3mm de l'axe optique, une réaction inflammatoire de la chambre antérieure, une lésion infiltrant plus de 50% du stroma, une aggravation malgré un traitement antibiotique topique de 24 heures, une sclérite et/ou une endophtalmie associée (1–3,7). L'endophtalmie se définit quant à elle par une hyalite du segment postérieur objectivée par lampe à fente ou par échographie. L'examen permettant le diagnostic microbiologique est réalisé par grattage cornéen profond, si possible avant tout traitement anti-infectieux, et après rinçage de la surface oculaire. Le produit de grattage est étalé sur lame, puis coloré au Gram et au May-Grünwald-Giemsa (MGG) pour examen direct. Il est également ensemencé dans une gélose chocolat POLYVITEX® et un milieu POTAGERM®. **Les traitements conventionnels :** Le traitement des kératites bactériennes est indispensable, il doit être adapté et rapide car l'abcès cornéen peut être une menace grave pour le pronostic visuel. En l'absence de critère de gravité ou de facteur de risque, le traitement s'effectue en ambulatoire à l'aide d'un traitement antibiotique adapté en mono- ou en bithérapie (1,6,7). En 2004, l'AFSSaPS recommandait : • La ciprofloxacine pour la plupart des abcès, ulcères et kératites dus à des bacilles à Gram négatif ou à des staphylocoques sensibles à la méticilline

	• Les aminosides, les fluoroquinolones, la bacitracine, la polymyxine b, l'acide fusidique et la rifamycine pour les kératites simples et les ulcères, • Les tétracyclines pour les kératites simples. En présence de facteurs de risques, de critères de gravité ou en l'absence de réponse au traitement après 24 heures, il convient de mettre en place un traitement intensif à doses soutenues, associant deux ou trois molécules différentes, comprenant ou non des collyres hospitaliers. Dans la littérature les associations les plus retrouvées sont la bithérapie vancomycine-ceftazidime (4,5) et la trithérapie ticarcilline-gentamicine-vancomycine. (TGV) (1–3,6,8). En fonction des résultats de l'antibiogramme, l'antibiothérapie est ensuite adaptée. L'intérêt de cette trithérapie réside dans le spectre couvert. En effet, la ticarcilline et gentamicine sont actives contre les bactéries à Gram négatif et la vancomycine est efficace contre les germes à Gram positif dont les staphylocoques résistants à la méticilline, et les cocci à Gram négatif (6). La vancomycine agit également en synergie avec les aminosides, dont la gentamicine, et permet ainsi dans le traitement des kératites à *S. pneumoniae* résistantes aux pénicillines (9).	
BON USAGE DE LA PREPARATION	• Ajustement thérapeutique • Adaptation galénique • Amélioration de l'acceptabilité • Renforcement de l'observance • Diminution des risques • Autres :	□ Oui □ Oui □ Non □ Non □ Oui □ Non
RESPECT DE LA REGLEMENTATION		□ Oui
SPECIALITE PHARMACEUTIQUE DISPONIBLE POUR CETTE INDICATION	• ATU • AMM : les spécialités commercialisées sont présentées dans l'annexe 1	□ Non □ Oui
FORMULE INSCRITE AU FORMULAIRE NATIONAL		□ Non
PREPARATION REALISEE DANS UNE AUTRE PUI	Si oui, où ? Comment ? Stabilité? CHNO à Paris, stable 30 jours au frigo Hôpital E. Herriot à Lyon *Joindre les documents à la fiche de faisabilité*	□ Oui
RISQUE SANITAIRE	• Risque pour le préparateur • Risque pour le patient – Surdosage – Contamination microbienne du collyre	□ Non □ Oui
DOCUMENTAIRE	• Indication vérifiée (1–3,6,10–13) • Dosage conforme (1,2,10,11,13) • Posologie conforme Une dose de charge est administrée à raison d'une goutte toutes les 30 minutes les premières heures. Puis, une goutte est instillée toutes les heures pendant 48h. Ensuite, le traitement est adapté aux résultats de l'antibiogramme. Le délai entre deux instillations est de 10 minutes (1,2).	□ Oui □ Oui □ Oui
	• Méthode de dosage (14) – CLHP avec une pré-colonne (15–17) – FPIA (17) – Electrophorèse capillaire (18) • Cas rapportés – *E. faecalis* (12) – *P. aeruginosa* (19)	□ Oui □ Oui

	– *N. abscess* (20) – *N. meningitidis* (21) • Association possible avec un collyre – Cefazoline (13,21) – TGV (1–3,6,12) • Données pharmaceutiques relatives aux matières 1ères (substance(s) active(s), excipient(s), adjuvant(s) de préparation (15,22,23). • Données toxicologiques et cliniques relatives aux substances actives et excipients de préparation (24) annexes 2 et 3. *Joindre les articles à la fiche de faisabilité*	□ Oui

PERTINENCE PHARMACEUTIQUE

PRE FORMULATION GALENIQUE	• Etude de pharmacocinétique : La spécialité commerciale ophtalmique, GENTALLINE® 0,3% présente une concentration lacrymale restant élevée pendant deux heures puis s'annule en quatre à six heures. Les concentrations intra-oculaires sont faibles sur l'œil intact du fait de sa faible liposolubilité. Elles augmentent chez l'œil lésé. Elles sont à la fois plus importantes et plus durables. Les collyres fortifiés de gentamicine permettent à la fois d'augmenter les concentrations lacrymales et intra-oculaires (11,23). • Caractéristiques PC du PA – pH = 3-5.5 (15,25), – Osmolalité de la solution de gentamicine 10mg/mL = 116mOsm/kg (25), – pKa =8,2, – lipophilie / hydrophilie : log P = - 4,22 (26), – Produits de dégradation : Données confidentielles.
FORMLATION	• Principe actif □ Spécialité : GENTALLINE Laboratoire MSD □ Poudre en vrac d'origine pharmaceutique **Choix de formulation** Notre choix a été d'utiliser les spécialités injectables de gentamicine afin de réduire les risques septiques. Il existe différentes spécialités dont les compositions sont présentées en annexe 4 et comparées à celle de la GENTALLINE® 0,3%. Les spécialités du laboratoire B BRAUN ne sont pas utilisables pour la réalisation de collyre car leur concentration en gentamicine est inférieure à celle recherchée pour cette préparation ophtalmique. Les deux autres formulations sont comparables puisqu'elles contiennent toutes les deus des excipients à effet notoire : du para-hydroxybenzoate de méthyle et du para-hydroxybenzoate de propyle, deux parabènes et des sulfites. Les parabènes sont allergisants (27) et le para-hydroxybenzoate de propyle pourrait également avoir un impact sur la fertilité masculine. Mais cela n'a pas encore été démontré et le rapport bénéfice/risque des médicaments le contenant n'a pas été remis en cause. Quant au sodium metabisulfite, il a déjà entrainé des cas de dermatite suite à l'instillation de préparation ophtalmique (28,29). La formulation PAN PHARMA est composée entre autre de sodium hydrosulfite alors que la formulation MSD contient du sodium metabisulfite. Dans ce contexte, il semblerait plus judicieux d'utiliser la formulation PAN PHARMA à 160mg/mL puisqu'elle contient la même quantité d'excipients que la spécialité à 80mg/2mL, mais seront ainsi deux fois plus dilués dans la formulation finie.

MATERIEL NECESSAIRE	• Faisabilité technique – Première étape : Dilution dans du NaCl 0,9% – Deuxième étape : Répartition aseptique • Equipement – Hotte : HFAL – Type: flux horizontal – Autre: • Conditionnement – Type :Flacon teinté (16) – Matériau : Verre type I – Résiste au mode de conservation	□ Oui □ Oui
COMPATIBILITE-INTERACTIONS	• Interactions connues – Excipient- PA – Médicamenteuses : Curare, myorelaxant • Incompatibilités connues – Contenu / contenant : pas de données – Médicamenteuses : annexe 4 • Influence de la filtration : (25)	□ Non □ Oui □ Non □ Oui □ Non avec les filtres en ester de cellulose
STABILITE	• Etudes de stabilité validées : – Stabilité congélation : La gentamicine 120mg/50mL perd 6% de son activité dans du G5% et 2% dans du NaCl 0.9%. (contenant = verre) (25), – Gentamicine est plus stable dans le verre que dans le plastique (25). • Conditions de conservation : – 7 jours après ouverture au réfrigérateur (30), – 1 mois au réfrigérateur pour des collyres de 14mg/mL préparés à partir de la spécialité injectable commerciale de GENTAMICINE 40mg diluée dans du NaCl 0,9%, conservés dans des flacons en verre ambré. Le type de verre n'est pas précisé. Comme la température et l'utilisation peuvent altérer sa conservation, une étude de stabilité a également été conduite : 7 jours au réfrigérateur avec une utilisation toutes les 4 heures (< à la réalité) (16), – Une préparation issue de la dilution du collyre avec la spécialité injectable commerciale est stable trois mois au réfrigérateur. Conservation dans les flacons en plastique de la spécialité ophtalmique (17).	
CONTROLES	• Nécessaires : – Etiquetage – Organoleptique : collyre incolore – Dosage en PA – Stérilité – Comptage particulaire – PH – Osmolalité	□ Oui □ Oui □ Non □ Oui □ Non □ Oui □ Oui

MOYENS

REALISATION	• Quantité estimée • Périodicité • Durée de préparation • Délai de fabrication (urgence ?)	80 collyres par an A la demande 30 minutes Oui
MOYENS DE PREPARATION	• Locaux adaptés • Locaux disponibles • Spécificités	□ Oui □ Oui □ Oui
	• Personnel formé • Personnel disponible	□ Oui □ Oui
	• Matériel adapté • Matériel disponible • Spécificités :	□ Oui □ Oui □ Non
CONTROLES DE LA PREPARATION	• Nécessaires ? • Microbiologique • Physico-chimique	 □ Oui □ Non
	• Locaux adaptés • Locaux disponibles • Spécificités : • Personnel formé • Personnel disponible • Matériel adapté • Matériel disponible • Spécificités :	□ Oui □ Oui □ Oui □ Oui □ Non □ Non

RAPPORT
Points critiques éventuels de la réalisation de la préparation

Aucun

Décision de réalisation de la préparation:

- Oui
- Non

Date :

Signature du pharmacien responsable de la préparation (UF pharmacotechnie) :

Signature du pharmacien responsable des essais cliniques (pour les préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales)

POUR LES PREPARATIONS ACCEPTEES

- **Calcul du coût :** ☐ ……..
- **Rédaction de la fiche de préparation** ☒
- **Etiquetage :**
  - Inscription à une liste ☒Oui ☐Non si oui, laquelle : Liste I
  - Excipient à effet notoire ☒ Oui ☐ Non
- **Documents à fournir :**
  - ☒ Monographie pharmacopée des matières premières
  - ☐Fiche de sécurité et de manipulation
  - ☒Bibliographie
  - ☐Formulaire de validation du test de remplissage aseptique s'il s'agit d'une préparation hospitalière stérile
  - ☐Formulaire de validation de l'essai de stérilité s'il s'agit d'une préparation stérile
  - ☐Formulaire de validation des contrôles

POURE CHAQUE CHANGEMENT : **REFAIRE UNE FICHE DE FAISABILITE**
ET L'INDEXER EN NOTANT LA RAISON DE CE CHANGEMENT

Annexe 1 : Les différents antibiotiques topiques commercialisés en France dans le traitement des kératites bactériennes et leur spectre d'activité

Produit	DCI	Dosage	Laboratoire	Forme galénique	Spectre					
					Gram +			Gram -		
					SMS	SMR	Streptocoques	H. Influ	P. aeru	Entérobactéries
FUCITHALMIC®	Acide fusidique	1%	LEO Pharma	Gel	S		I	R		
AZYTER®	Azithromycine	15mg/g	THEA	Collyre	S	70 à 80 % S	16% à 70% S	S	R	R
AUREOMYCINE® EVANS	Chlortétracycline	1%	DB PHARMA	Pommade	S	70 à 80 % S	20 à 90 % S	10 % S	R	
CILOXAN®	Ciprofloxacine	0,30%	ALCON	Collyre et pommade	S	R	I	S	1 à 45% S	0 à 13% S
ATEBEMYXINE®	Néomycine	34 000 UI	CHAUVIN	Collyre et pommade	S	R	R	25 à 35% S	S	10 à 20% S
	Polymyxine B	100 000 UI			R				S	S
CEBEMYXINE®	Néomycine	34 000 UI	CHAUVIN	Collyre et pommade	S	R	R	25 à 35% S	S	10 à 20% S
	Polymyxine B	100 000 UI			R				S	S
CHIBROXINE®	Norfloxacine	0,30%	THEA	Collyre	0 à 16 % S	R			0 à 45% S	0 à 65% S
EXOCINE®	Ofloxacine	0,30%	ALLERGAN	Collyre	S	R	I	S	45 à 85% S	15 à 25% S
RIFAMYCINE® CHIBRET	Rifamycine	1MUI/100g	THEA	Collyre et pommade	S	2 à 30% S	S	S	R	R
TOBRABACT®	Tobramycine	0,30%	MEDICOM HEALTHCARE LTD	Collyre	S	R	R	S	5 à 40% S	S
TOBREX®			ALCON	Collyre et pommade						

H. influ. : *Haemophilus influenzae*, I : sensibilité intermédiaire, P. aeru. : *Pseudomonas aeruginosa*, S : sensible, SMS : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline, SMR : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, R : résistant.

Annexe 2 : Tolérance de la gentamicine, des excipients et des produits de dégradation.

	Effets indésirables de chaque molécule	Effets indésirables de GENTALLINE® 0,3% collyre	Effets indésirables oculaires
Gentamicine	Néphrotoxicité, ototoxicité et réactions allergiques mineures (22).	Insuffisance rénale aigue (24)	Intolérance locale : irritation passagère après instillation (23). Réaction allergique, Perturbe la guérison épithéliale (31), nécrose conjonctivale (32), rares cas de sténose canaliculaires (33).
Sodium hydrosulfite	Réactions allergiques (34)	Absents de cette formulation	Irritation oculaire (34)
Propyl parabène	Effets irritants des parabènes, réactions d'hypersensibilité (35).		Irritation oculaire (27,36)
Methyl parabène			
Edétate disodique	Bien toléré aux quantités utilisées comme excipient		Pas de données
Produits de dégradation	Pas de données publiées	Pas de données publiées	Pas de données publiées

Annexe 3 : Toxicité de la gentamicine, des excipients et des produits de dégradation.

	Toxicité aigue	**Toxicité chronique**	**Cancérogénicité**	**Mutagénicité**	**Reprotoxicité**
Gentamicine	Néphrotoxicité (22)	Néphrotoxicité, ototoxicité (22)	Non carcinogène (22)	Non mutagène (22)	Risque potentiel d'atteintes cochléaires et rénales pour le fœtus (22)
Sodium hydrosulfite	Nocif en cas d'ingestion (34)	Pas de données	Non carcinogène	Pas de données	Pas de données
Propyl parabène	Paralysie flasque, ataxie, toxicité sur les cellules cornéennes (36), irritant pour la peau, les yeux et les voies respiratoires.	Sensibilisation respiratoire	Non carcinogène	Non mutagène	Non reprotoxique
Methyl parabène		Données non disponibles			
Edétate disodique	Présence de sel de sodium	Pas de données	Pas de données	Pas de données	Pas de données
Produits de dégradation	Pas de données	Pas de données	Pas de données	Pas de données	Pas de données

Annexe 4 : Composition des différentes spécialités commerciales contenant de la gentamicine.

Laboratoire	Nom de spécialité	Dosage	Composition	Quantité (mg)	Dose ophtalmique usuelle (mg/ml)	Excipient à effet notoire	Fonction	Effets indésirables
MSD France	GENTALLINE®	10mg/1mL	Methyl parabène	1,3	0,4%	Oui	Conservateur	Réaction allergique par voie orale, oculaire et topique. Irritation cutanéo-muqueuse, prurit.
			Propyl parabène	0,2	0,4%	Oui	Conservateur	
			Sodium metabisulfite	1,625		Oui	Conservateur	Réactions allergiques par voie orales
			Edétate disodique	0,1		Oui		Sodium
		40mg/2mL	Methyl parabène	2,6	0,4%	Oui	Conservateur	Réaction allergique par voie orale, oculaire et topique Irritation cutanéo-muqueuse, prurit.
			Propyl parabène	0,4	0,4%	Oui	Conservateur	
			Sodium metabisulfite	3,25		Oui	Conservateur	Réactions allergiques par voie orales
			Edétate disodique	0,2		Oui		Ceux du sodium
		80mg/2mL	Idem 40mg/2mL					
		160mg/2mL	Methyl parabène	1,6	0,4%	Oui	Conservateur	Réaction allergique par voie orale, oculaire et topique Irritation cutanéo-muqueuse, prurit.
			Propyl parabène	0,2	0,4%	Oui	Conservateur	
			Sodium metabisulfite	3,25		Oui	Conservateur	Réactions allergiques par voie orales
			Edétate disodique	0,2		Oui		Ceux du sodium
B BRAUN	GENTAMICINE® BBM	80mg/80mL	Sodium chlorure	9		Oui		
		240mg/80mL	Idem 80mg/80mL					
		360mg/120mL	Idem 80mg/80mL					
PAN PHARMA	GENTAMICINE® PAN	10mg/1mL	Sodium hydrosulfite	1,63		Oui	Conservateur	Réactions allergiques par voie orales
			Propyl parabène	0,2	0,4%	Oui	Conservateur	Réaction allergique par voie orale, oculaire et topique Irritation cutanéo-muqueuse, prurit.
			Methyl parabène	1,3	0,4%	Oui	Conservateur	
		40mg/2mL	Sodium hydrosulfite	3,26		Oui	Conservateur	Réactions allergiques par voie orales
			Propyl parabène	0,4	0,4%	Oui	Conservateur	Réaction allergique par voie orale, oculaire et topique Irritation cutanéo-muqueuse, prurit.
			Methyl parabène	2,6	0,4%	Oui	Conservateur	
			Edétate disodique	0,2		Oui		Teneur en sodium
		80mg/2mL	Sodium hydrosulfite	3,26		Oui	Conservateur	Réactions allergiques par voie orales
			Propyl parabène	0,4	0,4%	Oui	Conservateur	Réaction allergique par voie orale, oculaire et topique Irritation cutanéo-muqueuse, prurit.
			Methyl parabène	2,6	0,4%	Oui	Conservateur	
		160mg/2mL	Sodium hydrosulfite	3,26		Oui	Conservateur	Réactions allergiques par voie orales
			Propyl parabène	0,2	0,4%	Oui	Conservateur	Réaction allergique par voie orale, oculaire et topique Irritation cutanéo-muqueuse, prurit.
			Methyl parabène	1,6	0,4%	Oui	Conservateur	
MSD France	GENTALLINE®	0,30%	Tampon phosphates			Oui	Tampon	Ceux du sodium
			Sodium chlorure			Oui		
			Benzalkonium chlorure	0,25	0,15-0,5	Oui	Conservateur	Irritation oculaire, hypersensibilité
			Eau purifiée				Solvant	

Annexe 5 : Incompatibilités physico-chimique en addition à la gentamicine

Médicament	Concentration (mg/L)	Diluant	Concentration en gentamicine (mg/L)	Remarques	Références
Emulsion lipidique 10%			160	Coalescence de globules microscopiques en 24heures à 8 et 25°C	(25)
TPN					
Amphotéricine B	200	Glucose 5%	320	Nuage développé après 3 heures	
Ampicilline	8000	Glucose 5%, NaCl 0,9%	160	50% de gentamicine décomposée en 2 heures à T'ambiante	
Cefazoline avec	10000	Glucose 5%	800	10% cefazoline perdue en 4 heures à 25°C	
Clindamycine	9000	NaCl 0,9%		10% cefazoline perdue en 12heures à 25°C	
Céfépime	40000	Glucose 5%, NaCl 0,9%	1200	Opacité se forme en 18 heures à T° ambiante	
Céfotaxime	50	Glucose 5%	9	30% de perte de gentamicine en 2 heures à 22°C	
Ceftazidime	50	Glucose 5%	6 et 9	10 à 20 % de perte de gentamicine en 2 heures à 22°C	
Ceftriaxone	100	Glucose 5%	9	13 % de perte de gentamicine en 2 heures à 22°C	
Cloxacillline	4000	Glucose 5%, NaCl 0,9%	160	Formation d'un précipité	
Cytarabine	300	Glucose 5%	240	Physiquement incompatible	
Dopamine	800	Glucose 5%	320	80% de perte de gentamicine en 24 heures à 23-25°C	
Floxacilline	20000	NaCl 0,9%	8000	Un nuage se développe immédiatement et un précipité se forme en 2 heures	
	10000	Glucose 5%	8000	Précipitation immédiate	
Furosémide	800	Glucose 5%, NaCl 0,9%	1600	Précipitation immédiate du furosémide	
Héparine	20000 UI	Glucose 5%, NaCl 0,9%	320	Précipitation immédiate	
	20000 UI		1000	Opalescence	
	1000 à 6000 UI	Glucose 10%, NaCl 0,9%	88	Diminution progressive des deux molécules	

Glucose 5% : solution de glucose 5%, NaCl 0,9% : solution de chlorure de sodium 0,9%, TPN : Nutrition parentérale totale.

Annexe 6 : Incompatibilités physico-chimique en Y avec la gentamicine

Médicament	Concentration (mg)	Diluant	Concentration en gentamicine (mg/L)	Remarques	Références
Ampicilline	500		80mg/2mL	Physiquement incompatible en une heure à T°ambiante	(25)
Cloxacillline	250		80mg/2mL	Physiquement incompatible en une heure à T°ambiante	
Héparine	2500UI/mL		40 mg	Turbidité ou précipité formé en 5 min	
Pentoprazole	4mg/mL		40mg/mL	Précipité blanchâtre	

Annexe 7 : Incompatibilités physico-chimique en Y avec la gentamicine

Médicament	Concentration (mg/mL)	Diluant	Concentration en gentamicine (mg/L)	Diluant	Remarques	Références
Allopurinol	3	NaCl 0,9%	5	NaCl 0,9%	Solution trouble et formation de cristaux en 1 heure	(25)
Amphotéricine B lipide complexe	0,83	Glucose 5%	5	Glucose 5%	Formation de gros précipités	
Filgastrim	0,01	Glucose 5% et albumine 2mg/mL	1,6	Glucose 5%	23% de perte de filgastrim en 4 heures à 25°C	
Furosémide	10		1,6	Glucose 5%, NaCl 0,9%	Précipité blanc de furosémide se forme immédiatement	
Héparine	50UI/mL		3,2	Glucose 5%, NaCl 0,9%	Formation immédiate d'un gros trouble	
	50UI/mL		2		Visiblement incompatible en 4 heures à 23°C	
Indométacine	0,5 et 1	Glucose 5%	1	Glucose 5%	Formation immédiate d'un trouble blanc	
Pemetrexed	20	NaCl 0,9%	5	Glucose 5%	Formation immédiate d'un trouble blanc	
Propofol	10		5	Glucose 5%	Formation immédiate d'un trouble blanc	

Glucose 5% : solution de glucose 5%, NaCl 0,9% : solution de chlorure de sodium 0,9%,

Références bibliographiques

1. Chiquet C, Romanet J-P. Prescrire les collyres fortifiés. J Fr Ophtalmol. 2007 avr.;30(4):423-30.

2. Darugar A, Gaujoux T, Goldschmidt P, Chaumeil C, Laroche L, Borderie V. Caractéristiques cliniques, microbiologiques et thérapeutiques d'une série de 111 kératites bactériennes sévères. J Fr Ophtalmol. 2011 juin;34(6):362-8.

3. Mesplié N, Kérautret J, Léoni S, Dubois V, Colin J. Kératites bactériennes sévères et sensibilité des germes aux fluoroquinolones. J Fr Ophtalmol. 2009 avr.;32(4):273-6.

4. Lafontaine P-O, Bron AM, Creuzot-Garcher C. Étude prospective sur les endophtalmies aiguës postopératoires: Description clinique, prise en charge et facteurs de risque. Journal Français d'Ophtalmologie. 2005 févr.;28(2):135-48.

5. Kerautret J, Raobela L, Colin J. Kératites bactériennes sévères: étude rétrospective clinique et microbiologique. J Fr Ophtalmol. 2006 oct.;29(8):883-8.

6. Bourcier T, Thomas F, Borderie V, Chaumeil C, Laroche L. Bacterial keratitis: predisposing factors, clinical and microbiological review of 300 cases. Br J Ophthalmol. 2003 juill.;87(7):834-8.

7. AFSSaPS. Collyres et autres topiques antibiotiques dans les infections oculaires superficielles ; 2004 [cité le 12 août 2012]. Consulté sur :http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/2004-atb-locale-OPH-argu-afssaps.pdf

8. Tuil E. Ophtalmologie en urgence. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2009.

9. Guzek JP, Cline DJ, Row PK, Wessels IF, Beeve S, Ispirescu S, et al. Rabbit Streptococcus pneumoniae keratitis model and topical therapy. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1998 oct.;39(11):2012-7.

10. Husson M-C. Préparations hospitalières ophtalmiques: fabrications et utilisations thérapeutiques. CNHIM. 2012 févr.;33(1):5-67.

11. Lomholt JA, Møller JK, Ehlers N. Prolonged persistence on the ocular surface of fortified gentamicin ointment as compared to fortified gentamicin eye drops. Acta Ophthalmol Scand. 2000 févr.;78(1):34-6.

12. Le Lez M-L, Lanotte P, Arsene S, Arbeille B, Pisella P-J. Endophtalmies postopératoires à Enterococcus faecalis à propos de trois cas. J Fr Ophtalmol. 2004 mars;27(3):271-7.

13. Ancele E, Lequeux L, Fournié P, Chapotot E, Douat J, Arné J-L. Kératites bactériennes sévères. Etude épidémiologique, clinique et microbiologique. J Fr Ophtalmol. 2009 oct.;32(8):558-65.

14. Soltés L. Aminoglycoside antibiotics--two decades of their HPLC bioanalysis. Biomed. Chromatogr. 1999 févr.;13(1):3-10.

15. Pharmacopée Européenne 7.5. 2012.

16. Ho PC, Soh H, Lim SM, Yow KL. Stability of extemporaneously prepared gentamicin ophthalmic solutions. Ann Pharmacother. 2001 oct.;35(10):1293-4.

17. McBride HA, Martinez DR, Trang JM, Lander RD, Helms HA. Stability of gentamicin sulfate and tobramycin sulfate in extemporaneously prepared ophthalmic solutions at 8 degrees C. Am J Hosp Pharm. 1991 mars;48(3):507-9.

18. Curiel H, Vanderaerden W, Velez H, Hoogmartens J, Van Schepdael A. Analysis of underivatized gentamicin by capillary electrophoresis with UV detection. J Pharm Biomed Anal. 2007 mai;44(1):49-56.

19. Lipener C, Ribeiro AL. Bilateral Pseudomonas corneal ulcer in a disposable contact lens wearer. CLAO J. 1999 avr.;25(2):123-4.

20. Ponchel C, Malecaze F, Arne JL, Fournie P. Kératite à Nocardia abscessus: à propos d'un cas. Journal Français d'Ophtalmologie. 2009 avr.;32, Supplement 1(0):1S123-1S124.

21. Tan CSH, Krishnan PU, Foo FY, Pan JCH, Voon LW. Neisseria meningitidis keratitis in adults: a case series. Ann. Acad. Med. Singap. 2006 nov.;35(11):837-9.

22. Résumé des Caractéristiques du Produit GENTAMICINE® PANPHARMA 160mg/2mL solution injectable.

23. Résumé des Caractéristiques du Produit GENTALLINE® 0,3% collyre. 2012.

24. Tang RKT, Tse RK-K. Acute renal failure after topical fortified gentamicin and vancomycin eyedrops. J Ocul Pharmacol Ther. 2011 août;27(4):411-3.

25. Trissel LA. Handbook on injectable drugs. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2011.

26. DiCicco M, Duong T, Chu A, Jansen SA. Tobramycin and gentamycin elution analysis between two in situ polymerizable orthopedic composites. J. Biomed. Mater. Res. Part B Appl. Biomater. 2003 avr. 15;65(1):137-49.

27. Vaede D, Baudouin C, Warnet J-M, Brignole-Baudouin F. Les conservateurs des collyres: vers une prise de conscience de leur toxicité. J Fr Ophtalmol. 2010 sept.;33(7):505-24.

28. Seitz CS, Bröcker E-B, Trautmann A. Eyelid dermatitis due to sodium metabisulfite. Contact Derm. 2006 oct.;55(4):249-50.

29. Nagayama H, Hatamochi A, Shinkai H. A case of contact dermatitis due to sodium bisulfite in an ophthalmic solution. J. Dermatol. 1997 oct.;24(10):675-7.

30. Oldham GB, Andrews V. Control of microbial contamination in unpreserved eyedrops. Br J Ophthalmol. 1996 juill.;80(7):588-91.

31. Lin CP, Boehnke M. Effect of fortified antibiotic solutions on corneal epithelial wound healing. Cornea. 2000 mars;19(2):204-6.

32. Davison CR, Tuft SJ, Dart JK. Conjunctival necrosis after administration of topical fortified aminoglycosides. Am. J. Ophthalmol. 1991 juin 15;111(6):690-3.

33. Weston BC, Loveless JW. Canalicular stenosis due to topical use of fortified antibiotics. Can. J. Ophthalmol. 2000 oct.;35(6):334-5.

34. INRS. Fiche de données de sécurité de sodium hydrosulfite. [cité le 12 août 2012]. Consulté sur: http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/doc/fichetox.html?refINRS=FT%20228

35. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, American Pharmacists Association. Handbook of pharmaceutical excipients. London; Chicago; Washington, DC: Pharmaceutical Press; American Pharmacists Association; 2009.

36. Epstein SP, Ahdoot M, Marcus E, Asbell PA. Comparative toxicity of preservatives on immortalized corneal and conjunctival epithelial cells. J Ocul Pharmacol Ther. 2009 avr.;25(2):113-9.

Annexe 5 : Formulaire Etude de faisabilité du collyre de vancomycine 50mg/mL

CHU GRENOBLE	UF de PHARMACOTECHNIE
	ETUDE DE FAISABILITE D'UNE PREPARATION OPHTALMIQUE

NOM DU PRINCIPE ACTIF/ DE LA PREPARATION : VANCOMYCINE
Forme galénique demandée : Collyre
Dosage demandé : **%** **Date de la demande :**
Indication : Traitement des infections bactériennes ophtalmiques
Type de préparation : Magistrale

OPERATIONS PRELIMINAIRES

INTERET PHARMACO-THERAPEUTIQUE	L'intérêt de la trithérapie ticarcilline-gentamicine-vancomycine est le traitement probabiliste des kératites bactériennes sévères (1–3). Ces collyres peuvent également être utilisés comme traitement adjuvant dans l'endophtalmie aigüe (4). **Contexte médical :** Les kératites bactériennes sévères ont un pronostic visuel péjoratif avec notamment les risques de perforation cornéenne et d'endophtalmie (2,5,6). Leur prise en charge reste une urgence thérapeutique dont l'objectif est d'éradiquer rapidement les agents infectieux (1). **Epidémiologie :** La kératite bactérienne sévère sans facteur de risque est rare (6). Chez les sujets jeunes, le facteur de risque principal est le port des lentilles de contact, (2,5,6) tandis que chez les sujets plus âgés, il s'agit des pathologies de la surface cornéenne (2). Les germes responsables de cette infection varient en fonction des facteurs de risques : • Chez les porteurs de lentilles de contact : les bacilles à Gram négatif • Chez les autres patients : les staphylocoques et les streptocoques (6). **Le diagnostic et l'examen de référence :** Les kératites bactériennes présentent un œdème cornéen, une rougeur conjonctivale, des sécrétions purulentes, une photophobie, une baisse de l'acuité visuelle et des douleurs intenses. La kératite bactérienne grave se définit par un infiltrat cornéen supérieur à 2mm, une localisation centrale à moins de 3mm de l'axe optique, une réaction inflammatoire de la chambre antérieure, une lésion infiltrant plus de 50% du stroma, une aggravation malgré un traitement antibiotique topique de 24 heures, une sclérite et/ou une endophtalmie associée (1–3,7). L'endophtalmie se définit quant à elle par une hyalite du segment postérieur objectivée par lampe à fente ou par échographie. L'examen permettant le diagnostic microbiologique est réalisé par grattage cornéen profond, si possible avant tout traitement anti-infectieux, et après rinçage de la surface oculaire. Le produit de grattage est étalé sur lame, puis coloré au Gram et au May-Grünwald-Giemsa (MGG) pour examen direct. Il est également ensemencé dans une gélose chocolat POLYVITEX® et un milieu POTAGERM®. **Les traitements conventionnels :** Le traitement des kératites bactériennes est indispensable, il doit être adapté et rapide car l'abcès cornéen peut être une menace grave pour le pronostic visuel. En l'absence de critère de gravité ou de facteur de risque, le traitement s'effectue en ambulatoire à l'aide d'un traitement antibiotique adapté en mono- ou en bithérapie (1,6,7). En 2004, l'AFSSaPS recommandait : • La ciprofloxacine pour la plupart des abcès, ulcères et kératites dus à des

	bacilles à Gram négatif ou à des staphylocoques sensibles à la méticilline, • Les aminosides, les fluoroquinolones, la bacitracine, la polymyxine b, l'acide fusidique et la rifamycine pour les kératites simples et les ulcères, • Les tétracyclines pour les kératites simples. En présence de facteurs de risques, de critères de gravité ou en l'absence de réponse au traitement après 24 heures, il convient de mettre en place un traitement intensif à doses soutenues, associant deux ou trois molécules différentes, comprenant ou non des collyres hospitaliers. Dans la littérature les associations les plus retrouvées sont la bithérapie vancomycine-ceftazidime (4,5) et la trithérapie ticarcilline-gentamicine-vancomycine. (TGV) (1–3,6,8). En fonction des résultats de l'antibiogramme, l'antibiothérapie est ensuite adaptée. L'intérêt de cette trithérapie réside dans le spectre couvert. En effet, la ticarcilline et gentamicine sont actives contre les bactéries à Gram négatif et la vancomycine est efficace contre les germes à Gram positif dont les staphylocoques résistants à la méticilline, et les cocci à Gram négatif (6). La vancomycine agit également en synergie avec les aminosides, dont la gentamicine, et permet ainsi dans le traitement des kératites à *S. pneumoniae* résistantes aux pénicillines (9).	
BON USAGE DE LA PREPARATION	• Ajustement thérapeutique • Adaptation galénique • Amélioration de l'acceptabilité • Renforcement de l'observance • Diminution des risques • Autres :	□ Oui □ Oui □ Non □ Non □ Oui □ Oui
RESPECT DE LA REGLEMENTATION		□ Oui
SPECIALITE PHARMACEUTIQUE DISPONIBLE POUR CETTE INDICATION	• ATU • AMM : les spécialités commercialisées sont présentées dans l'annexe 1	□ Non □ Oui
FORMULE INSCRITE AU FORMULAIRE NATIONAL		□ Non
PREPARATION REALISEE DANS UNE AUTRE PUI	Si oui, où ? Comment ? Stabilité? CHNO à Paris, stable 30 jours au frigo Hôpital E. Herriot *Joindre les documents à la fiche de faisabilité*	□ Oui
RISQUE SANITAIRE	• Risque pour le préparateur : molécule très irritante pour les tissus et pouvant causer des nécroses cutanées (10,11). • Risque pour le patient – Surdosage – Contamination microbienne du collyre – Patient présentant une baisse de l'acuité auditive	□ Oui □ Oui
DOCUMENTAIRE	• Indication vérifiée (1,2,4–6,12–14) • Dosage conforme (1,2,5,6,14,15) • Posologie conforme Une dose de charge est administrée à raison d'une goutte toutes les 30 minutes les premières heures. Puis, une goutte est instillée toutes les heures pendant 48h. Ensuite, le traitement est adapté aux résultats de l'antibiogramme. Le délai entre deux instillations est de 5-10 minutes (4–6).	□ Oui □ Oui □ Oui
	• Méthode de dosage – CLHP (15–18) – Immunofluorescence de polarisation (19)	□ Oui

	• Cas rapportés – *Pasteurella canis* (20) – *Granulicatella adiacens* (20) – *Streptococcus mitis* (21) • Association possible avec un collyre – **C**eftazidime (4,5,12,13) – Amikacine-ceftazidime-vancomycine (12) – Ticarcilline-amikacine-vancomycine (12) – TGV (2,3,6,12) • Données pharmaceutiques relatives aux matières 1ères (substance(s) active(s), excipient(s), adjuvant(s) de préparation) La formulation du laboratoire MYLAN ne contient pas d'excipient (22,23). • Données toxicologiques et cliniques relatives aux substances actives et excipients de préparation. **Effets indésirables de la vancomycine** – Réaction anaphylactoïde, – Néphrotoxicité, néphropathie interstitielle – Ototoxicité, – Fièvre éruption cutanée, urticaire, érythrodermies, syndrome DRESS (11,23–26), – Thrombopénie, neutropénie, agranulocytose. **Effets indésirables ophtalmiques de la vancomycine** – irritation oculaire et allergies avec sensation de brûlures, photophobie, larmoiement. **Toxicité aigüe de la vancomycine est une néphrotoxicité** (11,23). **Toxicité chronique est une néphrotoxicité et une ototoxicité** (11). Absence de données suffisantes concernant le potentiel cancérigène, mutagène ou reprotoxique de la vancomycine. Absence de données concernant les produits de dégradation de la vancomycine. *Joindre les articles à la fiche de faisabilité*	□ Oui □ Oui

PERTINENCE PHARMACEUTIQUE

<table>
<tr><td>PRE FORMULATION GALENIQUE</td><td>

Etude de pharmacocinétique : Bonne pénétration dans le stroma cornéen, supérieure à vingt fois sa concentration minimale inhibitrice 90 (27).
Caractéristiques PC du PA

pH de la solution de concentration 50 mg/mL = 2,5-4,5 entrainant de nombreuses incompatibilités physico-chimiques, particulièrement les molécules alcalines (10).
Solution la plus stable entre pH 3 et 5
pKa1 = 2,18, pKa2 = 7,15, pKa3 = 8,89, pKa4 = 9,59, pKa5 = 10,4 et pKa6 = 12,00
Osmolalité de la solution 50mg/ml dans de l'EPPI = 57mOsm/kg
Très soluble dans l'eau. Sa solubilité est dépendante du pH de la solution. Elle est maximale dans l'eau à pH= 3.
Sensible à la lumière (16).

Produits de dégradation : Dégradation de la vancomycine par déamidation en CDP1 (crystalline degradation product) (28,29).

</td></tr>
<tr><td>FORMLATION</td><td>

Principe actif
□ Spécialité : VANCOMYCINE® 500 mg laboratoire Mylan

Choix de formulation
La discussion autour de la formulation de ce collyre tient dans le choix du solvant de dilution. En effet, la spécialité commerciale VANCOMYCINE® 500 mg Mylan présente les grands intérêts d'être stérile et de ne pas contenir d'excipient. Le choix du solvant est guidé par les pH et les osmolalités obtenus pour ces collyres selon les différents solvants ce qui conditionne la bonne tolérance de ce traitement. Chédru-Legros et al. ont ainsi comparés les résultats obtenus dans le BSS, le glucose 5% et le NaCl 0,9%.
<table>
<tr><th></th><th colspan="3">pH</th><th colspan="3">Osmolalités</th></tr>
<tr><th></th><th>BSS</th><th>NaCl 0,9%</th><th>Glucose 5%</th><th>BSS</th><th>NaCl 0,9%</th><th>Glucose 5%</th></tr>
<tr><td>Vancomycine 50 mg/mL</td><td>5,82</td><td>4,02</td><td>3,77</td><td>344</td><td>331</td><td>351</td></tr>
</table>
Du point de vue de la tolérance, le BSS est le plus adapté puisque son pH s'approche le plus de la neutralité et son osmolalité est correcte. D'un point de vue galénique, ce collyre est moins stable, 30 jours au frigo selon le CHNO et des caractéristiques physico-chimique de la vancomycine. En effet, c'est à un pH proche de 3 que la vancomycine est la plus stable. Ainsi, c'est dans le glucose 5% est congelée que ce collyre et le plus stable (30). Dans le cadre d'une préparation magistrale et dans l'intérêt des patients, le BSS a été choisi.
</td></tr>
<tr><td>MATERIEL NECESSAIRE</td><td>

Faisabilité technique

Première étape : Reconstitution du flacon de vancomycine avec 10 mL de BSS
Deuxième étape : Répartition aseptique

Equipement

Hotte : HFAL Type: flux horizontal
Autre:

Conditionnement

Type : Flacon Teinté
Matériau : verre type I
Résiste au mode de conservation

</td><td>□ Oui

□ Oui</td></tr>
<tr><td>COMPATIBILITE</td><td>

Interactions connues

Excipient- PA
Médicamenteuses : déséquilibre l'INR

Incompatibilités connues

Contenu / contenant possible (31)
Médicamenteuses : médicaments alcalins (Annexe 3)
Influence de la filtration

</td><td>□ Non
□ Oui

□ Non
□ Non</td></tr>
</table>

STABILITE	• Etudes de stabilité validées (Annexe 2) • Conditions de conservation : au réfrigérateur ou au congélateur à -20°C Une solution congelée ne doit pas être réchauffée au bain-marie ou au micro-onde, mais à +25°C ou au réfrigérateur. Une fois décongelée, la solution ne doit pas être recongelée, elle est stable 72 heures à +25°C et 30 jours au réfrigérateur (10). Un précipité peut se former lors de la congélation, il se dissoudra lors de la décongélation en mélangeant la solution. Si le précipité ne se dissout pas ou s'il y a une décoloration, ne pas l'utiliser. • Condition de conservation après ouverture : au réfrigérateur (32).	□ Oui
CONTROLES	• Nécessaires : – Etiquetage – Organoleptique : collyre incolore et limpide – Dosage en PA – Stérilité – Comptage particulaire – PH – Osmolalité	□ Oui □ Oui □ Non □ Oui □ Non □ Oui □ Oui

MOYENS

REALISATION	• Quantité estimée • Périodicité • Durée de préparation • Délai de fabrication (urgence ?)	80 collyres par an A la demande 30 minutes Oui
MOYENS DE PREPARATION	• Locaux adaptés • Locaux disponibles • Spécificités	□ Oui □ Oui □ Oui
	• Personnel formé • Personnel disponible	□ Oui □ Oui
	• Matériel adapté • Matériel disponible • Spécificités :	□ Oui □ Oui □ Non
CONTROLES DE LA PREPARATION	• Nécessaires ? • Microbiologique • Physico-chimique	 □ Oui □ Non
	• Locaux adaptés • Locaux disponibles • Spécificités : • Personnel formé • Personnel disponible • Matériel adapté • Matériel disponible • Spécificités :	□ Oui □ Oui □ Oui □ Oui □ Oui □ Non

RAPPORT
Points critiques éventuels de la réalisation de la préparation

Aucun

Décision de réalisation de la préparation:

- Oui
- Non

Date :

Signature du pharmacien responsable de la préparation (UF pharmacotechnie) :

Signature du pharmacien responsable des essais cliniques (pour les préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales)

POUR LES PREPARATIONS ACCEPTEES

- **Calcul du coût :** ☐ ……..
- **Rédaction de la fiche de préparation** ☒
- **Etiquetage :**
  - Inscription à une liste ☒Oui ☐Non si oui, laquelle : Liste I
  - Excipient à effet notoire ☒ Oui ☐ Non
- **Documents à fournir :**

  ☒ Monographie pharmacopée des matières premières
  ☐Fiche de sécurité et de manipulation
  ☒Bibliographie
  ☐Formulaire de validation du test de remplissage aseptique s'il s'agit d'une préparation hospitalière stérile
  ☐Formulaire de validation de l'essai de stérilité s'il s'agit d'une préparation stérile
  ☐Formulaire de validation des contrôles

POURE CHAQUE CHANGEMENT : **REFAIRE UNE FICHE DE FAISABILITE**
ET L'INDEXER EN NOTANT LA RAISON DE CE CHANGEMENT

Annexe 1 : Les différents antibiotiques topiques commercialisés en France dans le traitement des kératites bactériennes et leur spectre d'activité

Produit	DCI	Dosage	Laboratoire	Forme galénique	Spectre					
					Gram +			Gram -		
					SMS	SMR	Strepto.	H. Influ	P. aeru	Entérobact.
FUCITHALMIC®	Acide fusidique	1%	LEO Pharma	Gel	S		I	R		
AZYTER®	Azithromycine	15mg/g	THEA	Collyre	S	70 à 80 % S	16% à 70% S	S	R	R
AUREOMYCINE® EVANS	Chlortétracycline	1%	DB PHARMA	Pommade	S	70 à 80 % S	20 à 90 % S	10 % S	R	
CILOXAN®	Ciprofloxacine	0,30%	ALCON	Collyre et pommade	S	R	I	S	1 à 45% S	0 à 13% S
ATEBEMYXINE®	Néomycine	34 000 UI	CHAUVIN	Collyre et pommade	S	R	R	25 à 35% S	S	10 à 20% S
	Polymyxine B	100 000 UI			R				S	S
CEBEMYXINE®	Néomycine	34 000 UI	CHAUVIN	Collyre et pommade	S	R	R	25 à 35% S	S	10 à 20% S
	Polymyxine B	100 000 UI			R				S	S
CHIBROXINE®	Norfloxacine	0,30%	THEA	Collyre	0 à 16 % S	R			0 à 45% S	0 à 65% S
EXOCINE®	Ofloxacine	0,30%	ALLERGAN	Collyre	S	R	I	S	45 à 85% S	15 à 25% S
RIFAMYCINE® CHIBRET	Rifamycine	1MUI/100g	THEA	Collyre et pommade	S	2 à 30% S	S	S	R	R
TOBRABACT®	Tobramycine	0,30%	MEDICOM HEALTHCARE LTD	Collyre	S	R	R	S	5 à 40% S	S
TOBREX®			ALCON	Collyre et pommade						

Entérobact. : entérobactéries, H. influ. : *Haemophilus influenzae*, I : sensibilité intermédiaire, P. aeru. : *Pseudomonas aeruginosa*, S : sensible, SMS : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline, SMR : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, R : résistant, Strepto : streptocoques.

Annexe 2 : Résultats de différentes études de stabilité des collyres de vancomycine 50mg/mL

Concentration (mg/mL)	Solvant	Contenant	Température	A l'abri de la lumière	Conclusion	Références
50	Glucose 5%	Verre blanc type I	-20°C	Oui	Stable 6 mois	(30)
50	NaCl 0,9%	Pas de données disponibles	+4 - +8°C	Oui	Stable 21 jours	(29)
			+25°C		Stable 15 jours	
50	BSS	Verre, type non précisé	+4 - +8°C	Oui	30 jours	Données non publiées du CHNO

BSS : balanced salt solution, Glucose 5% : solution de glucose 5%, NaCl 0,9% : solution de chlorure de sodium 0,9%.

Annexe 3 : Incompatibilités physico-chimiques en addition à la vancomycine

Médicament	Concentration (g/L)	Diluant	Concentration en vancomycine (g/L)	Remarques	Références
Aztreonam	40	Glucose 5%, NaCl 0,9%	10	Formation immédiate d'un précipité microcristallin. Formation d'un gros trouble et d'un précipité après 24 heures	(10)
Chloramphénicol	10	Glucose 5%	5	Physiquement incompatible	
Héparine	12000UI	Glucose 5%	1	Physiquement incompatible	

Glucose 5% : solution de glucose 5%, NaCl 0,9% : solution de chlorure de sodium 0,9%.

Annexe 4 : Incompatibilités physico-chimiques en seringue avec la vancomycine

Médicament	Concentration (mg)	Diluant	Concentration en vancomycine (mg/L)	Remarques	Références
Dimenhydrinate	10mg/mL		50mg/mL	Formation d'un précipité	(10)
Héparine	2500UI/mL		500mg	Formation d'un trouble ou d'un précipité en 5min	

Annexe 5 : Incompatibilités physico-chimiques en Y avec la vancomycine

Médicament	Concentration (mg/mL)	Diluant	Concentration en vancomycine (mg/L)	Diluant	Remarques	Références
Albumine humaine	1 et 10	NaCl 0,9%	20	Glucose 5%	Formation immédiate d'un trouble important puis développement d'un précipité	(10)
Amphothéricine B chloestéryl sulfate complexe	0,83	Glucose 5%	10	Glucose 5%	Formation d'un précipité	
Aztréonam	200	NaCl 0,9%	67	NaCl 0,9%	Formation d'un précipité blanc granulaire	
Céfazoline	10 à 50	Glucose 5%	20	Glucose 5%	Formation immédiate d'un précipité blanc	
	50		2		Formation immédiate d'un trouble	
Céfotaxime	100	EPPI	12,5, 25, 30 et 50	EPPI	Formation immédiate d'un précipité blanc	
	50	Glucose 5%	20	Glucose 5%	Formation immédiate d'un trouble blanc	
Céfotetan	200	EPPI	20	Glucose 5%	Précipité transitoire suivi d'une solution claire. Formation d'un précipité en 4 heures	
	10 à 50	Glucose 5%			Formation immédiate d'un précipité blanc	
	1				Formation immédiate d'un trouble important, puis développement d'un précipité en 4 heures	
Céfoxitin	50	Glucose 5%	20	Glucose 5%	Formation immédiate d'un précipité blanc	
	10		20		Formation d'un trouble en 4 heures à 23°C	
Ceftazidime	10	Glucose 5%	20	Glucose 5%	Formation immédiate d'un précipité blanc	
	50					
	200	EPPI				
	125		30		Formation immédiate d'un précipité	
	120	EPPI			Précipité	
Ceftriaxone	100		20		Formation immédiate d'un précipité blanc	
	10 à 50	Glucose 5%		Glucose 5%	Formation immédiate d'un précipité	
	1	Glucose 5%			Formation immédiate d'un trouble	
Cefuroxime	150	EPPI	20	Glucose 5%	Formation d'un précipité transitoire suivie d'un trouble	
	50	Glucose 5%			Formation immédiate d'un précipité	
	10				Formation immédiate d'un trouble	
Foscarnet	24		20		Précipitation immédiate	
Heparine	50UI/mL		6,6	Glucose 5%	Incompatibilité visuelle en 4 heures à 25°C	
	10UI/mL	Glucose 5%, NaCl 0,9%	10	NaCl 0,9%	Formation d'un précipité	

Annexe 5 : Incompatibilités physico-chimiques en Y avec la vancomycine

Médicament	Concentration (mg/mL)	Diluant	Concentration en vancomycine (mg/L)	Diluant	Remarques	Références
Idarubicine	1	NaCl 0,9%	4	Glucose 5%	Changement de couleur immédiat	(10)
Methotrexate	30		5	Glucose 5%	Formation d'un précipité jaune foncé en 4 heures	
Nafcillin	250	Glucose 5%, NaCl 0,9%	20	Glucose 5%	Formation d'un précipité transitoire suivie d'un trouble	
	10 à 50	NaCl 0,9%	20		Formation immédiate d'un précipité	
	10 et 50	NaCl 0,9%	2		Formation immédiate d'un trouble	
	250	Glucose 5%, NaCl 0,9%				
Omeprazole	4		10	Glucose 5%	Formation d'un précipité blanc en 5 min	
Pantoprazole	8		40		Changement de couleur en 10 heures	
Piperacilline	10 et 50	Glucose 5%	20	Glucose 5%	Formation immédiate d'un précipité	
Piperacilline - tazobactam	40 + 5	Glucose 5%	10	Glucose 5%	Formation immédiate d'un trouble blanc et d'un précipité blanc en 4 heures	
	10 + 1,25 et 50 + 6,25	Glucose 5%	20		Formation immédiate d'un précipité	
Propofol	10		10	Glucose 5%	Rupture de l'émulsion en 1 à 4 heures à T°ambiante	
Ticarcilline- ac clavulanique	1,034, 10,335 et 51,675	Glucose 5%	20	Glucose 5%	Formation d'un précipité blanc	
Warfarin	2	EPPI	4	Glucose 5%	Formation immédiate d'un trouble	
			10	Glucose 5%, NaCl 0,9%	Formation immédiate d'un trouble blanc important	
			4	Glucose 5%	Formation immédiate d'un trouble	

EPPI : eau pour préparation injectable, Glucose 5% : solution de glucose 5%, NaCl 0,9% : solution de chlorure de sodium 0,9%.

Références bibliographiques :

1. Chiquet C, Romanet J-P. Prescrire les collyres fortifiés. J Fr Ophtalmol. 2007 avr.;30(4):423-30.

2. Darugar A, Gaujoux T, Goldschmidt P, Chaumeil C, Laroche L, Borderie V. Caractéristiques cliniques, microbiologiques et thérapeutiques d'une série de 111 kératites bactériennes sévères. J Fr Ophtalmol. 2011 juin;34(6):362-8.

3. Mesplié N, Kérautret J, Léoni S, Dubois V, Colin J. Kératites bactériennes sévères et sensibilité des germes aux fluoroquinolones. J Fr Ophtalmol. 2009 avr.;32(4):273-6.

4. Lafontaine P-O, Bron AM, Creuzot-Garcher C. Étude prospective sur les endophtalmies aiguës postopératoires: Description clinique, prise en charge et facteurs de risque. Journal Français d'Ophtalmologie. 2005 févr.;28(2):135-48.

5. Kerautret J, Raobela L, Colin J. Kératites bactériennes sévères: étude rétrospective clinique et microbiologique. J Fr Ophtalmol. 2006 oct.;29(8):883-8.

6. Bourcier T, Thomas F, Borderie V, Chaumeil C, Laroche L. Bacterial keratitis: predisposing factors, clinical and microbiological review of 300 cases. Br J Ophthalmol. 2003 juill.;87(7):834-8.

7. AFSSaPS. Collyres et autres topiques antibiotiques dans les infections oculaires superficielles ; 2004 [cité le 12 août 2012]. Consulté sur: http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/2004-atb-locale-OPH-argu-afssaps.pdf

8. Tuil E. Ophtalmologie en urgence. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2009.

9. Guzek JP, Cline DJ, Row PK, Wessels IF, Beeve S, Ispirescu S, et al. Rabbit Streptococcus pneumoniae keratitis model and topical therapy. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1998 oct.;39(11):2012-7.

10. Trissel LA. Handbook on injectable drugs. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2011.

11. Sciencelab. Fiche de données de sécurité de la vancomycine chlorhydrate. [cité le 12 août 2012]. Consulté sur : http://www.sciencelab.com/msds.php?msdsId=9925407

12. Husson M-C. Préparations hospitalières ophtalmiques: fabrications et utilisations thérapeutiques. CNHIM. 2012 févr.;33(1):5-67.

13. Le Lez M-L, Lanotte P, Arsene S, Arbeille B, Pisella P-J. Endophtalmies postopératoires à Enterococcus faecalis à propos de trois cas. J Fr Ophtalmol. 2004 mars;27(3):271-7.

14. Ancele E, Lequeux L, Fournié P, Chapotot E, Douat J, Arné J-L. Kératites bactériennes sévères. Etude épidémiologique, clinique et microbiologique. J Fr Ophtalmol. 2009 oct.;32(8):558-65.

15. Chédru-Legros V, Fines-Guyon M, Chérel A, Perdriel A, Albessard F, Debruyne D, et al. Stabilité à -20°C des collyres antibiotiques renforcés (amikacine,ceftazidime, vancomycine). J Fr Ophtalmol. 2007 oct.;30(8):807-13.

16. Itoh M, Aoyama T, Iemoto A, Nakajima K, Amano S, Nakamura H, et al. Pharmaceutical investigation of vancomycin hydrochloride eye drops and their topical application to MRSA eye infection. Yakugaku Zasshi. 2001 juin;121(6):433-9.

17. Sautou-Miranda V, Libert F, Grand-Boyer A, Gellis C, Chopineau J. Impact of deep freezing on the stability of 25 mg/ml vancomycin ophthalmic solutions. Int J Pharm. 2002 mars 2;234(1-2):205-12.

18. Das Gupta V, Stewart KR, Nohria S. Stability of vancomycin hydrochloride in 5% dextrose and 0.9% sodium chloride injections. Am J Hosp Pharm. 1986 juill.;43(7):1729-31.

19. Kwok AKH, Hui M, Pang CP, Chan RCY, Cheung SW, Yip CMS, et al. An in vitro study of ceftazidime and vancomycin concentrations in various fluid media: implications for use in treating endophthalmitis. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2002 avr.;43(4):1182-8.

20. Balikoglu-Yilmaz M, Yilmaz T, Esen AB, Engin KN, Taskapili M. Pasteurella canis and Granulicatella adiacens Conjunctivitis Outbreak Resistant to Empirical Treatment in a Child Welfare Agency. Journal of pediatric ophthalmology and strabismus. 2012 juill.;1-6.

21. Galperín GJ, Boscaro G, Tau J, Berra M. Crystalline keratopathy: an infrequent corneal infection produced by the Streptococcus mitis group. Rev. Argent. Microbiol. 2011 sept.;43(3):195-7.

22. Pharmacopée Européenne 7.5. 2012.

23. Résumé des Caractéristiques du Produit VANCOMYCINE 500mg poudre pour solution pour perfusion en flacon. 2012.

24. Tang RKT, Tse RK-K. Acute renal failure after topical fortified gentamicin and vancomycin eyedrops. J Ocul Pharmacol Ther. 2011 août;27(4):411-3.

25. Hwu J-J, Chen K-H, Hsu W-M, Lai J-Y, Li Y-S. Ocular hypersensitivitiy to topical vancomycin in a case of chronic endophthalmitis. Cornea. 2005 août;24(6):754-6.

26. Borhani H, Peyman GA, Wafapoor H. Use of vancomycin in vitrectomy infusion solution and evaluation of retinal toxicity. Int Ophthalmol. 1993 avr.;17(2):85-8.

27. Cahane M, Ben Simon GJ, Barequet IS, Grinbaum A, Diamanstein-Weiss L, Goller O, et al. Human corneal stromal tissue concentration after consecutive doses of topically applied 3.3% vancomycin. Br J Ophthalmol. 2004 janv.;88(1):22-4.

28. Marshall FJ. Structure studies on vancomycin. J. Med. Chem. 1965 janv.;8:18-22.

29. Barbault S, Aymard G, Feldman D, Pointereau-Bellanger A, Thuillier A. Etude de stabilité d'un collyre à la vancomycine à 50mg/mL. J Pharm Clin. 1999;18(2):183-9.

30. Chédru-Legros V, Fines-Guyon M, Chérel A, Perdriel A, Albessard F, Debruyne D, et al. In vitro stability of fortified ophthalmic antibiotics stored at -20 degrees C for 6 months. Cornea. 2010 juill.;29(7):807-11.

31. Wood MJ, Lund R, Beavan M. Stability of vancomycin in plastic syringes measured by high-performance liquid chromatography. J Clin Pharm Ther. 1995 déc.;20(6):319-25.

32. Arici MK, Sümer Z, Güler C, Elibol O, Saygi G, Cetinkaya S. In vitro potency and stability of fortified ophthalmic antibiotics. Aust N Z J Ophthalmol. 1999 déc.;27(6):426-30.

Annexe 6 : Formulaire Etude de faisabilité du collyre d'amphotéricine B 2,5mg/mL

CHU GRENOBLE	UF de PHARMACOTECHNIE
	ETUDE DE FAISABILITE D'UNE PREPARATION OPHTALMIQUE

NOM DU PRINCIPE ACTIF DE LA PREPARATION : AMPHOTERICINE B
Forme galénique demandée : Collyre
Dosage demandé : 0,25% soit 2,5mg/mL **Date de la demande :** 2012
Indication : Traitement des kératites fongiques
Type de préparation : Magistrale

OPERATIONS PRELIMINAIRES

INTERET PHARMACO-THERAPEUTIQUE	L'intérêt de ce collyre est le traitement des infections fongiques ophtalmiques. **Contexte médical :** La virulence des agents pathogènes et la difficulté diagnostic aggravent le pronostic des infections fongiques ophtalmiques. **Epidémiologie :** Moins de 1% des cas d'infection cornéenne correspondent à des kératites fongiques, soit quelques dizaines de cas par an en France (1). Mais, leur nombre risque de s'accroître avec l'usage intensif des corticoïdes et des immunosuppresseurs (2,3). En effet, les traitements par corticoïdes ou antibiotiques, les maladies préexistantes des yeux et les déficits immunitaires sont des facteurs prédisposant à une infection fongique. Cette infection peut également survenir sur des cornées normales, après un traumatisme avec des matières organiques, lors du jardinage. Les endophtalmies fongiques sont encore moins fréquentes que les kératites (3). Les agents pathogènes retrouvés dans les pays à climat tempéré sont principalement des levures (*Candida*) et des champignons filamenteux (*Fusarium*, *Aspergillus*) (3–5). **Le diagnostic et l'examen de référence :** Ce type d'infection se caractérise par la présence d'infiltrats blancs ou jaunâtres dans le stroma cornéen, accompagnés ou non par une anomalie de l'épithélium cornéen, et associés à des signes d'inflammation. L'examen permettant le diagnostic microbiologique est réalisé par grattage cornéen profond, si possible avant tout traitement anti-infectieux, et après rinçage de la surface oculaire. Le produit de grattage est étalé sur lame, puis coloré au Gram, May-Grünwald-Giemsa (MGG) lent ou Grocott pour examen direct. Un milieu de culture avec antibiotique et sans inhibiteur est ensemencé pour la culture. Des antifongigrammes peuvent être réalisés. La PCR est en cours d'évaluation (3). **Justification de la préparation:** Dans cette indication, les collyres antifongiques ont prouvé leur efficacité (1) et contribuent à améliorer sensiblement la prise en charge de ces infections, du fait d'une augmentation de la concentration en antimycosique à la surface oculaire par rapport à une administration systémique. En effet, les agents antimycotiques atteignent difficilement la cornée profonde par faible biodisponibilité. Quatre classes d'antifongiques sont utilisés : les polyènes comme la natamycine ou l'amphotéricine B, la flucytosine, les azolés tels que le voriconazole, le fluconazole ou le posaconazole et les échinocandines avec entre autre la caspofongine. L'annexe 1 récapitule les différents antifongiques disponibles en France ainsi que leur spectre d'activité. Seule la natamycine NATACYN® est une spécialité commerciale, mais elle est

	disponible uniquement sur Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative. L'absence de spécialités commerciales rapidement disponibles a amené les pharmacies à usage intérieur à réaliser ses préparations ophtalmiques, afin d'initier rapidement un traitement, puis de pouvoir l'adapter en fonction de l'antifongigramme. Parmi ces différents antifongiques, l'amphotéricine B est un traitement de choix, particulièrement pour les infections à *Candida* (1,6–8) et fait partie de nombreux schémas thérapeutiques proposés dans la littérature pour le traitement des infections fongiques ophtalmiques (1,3,4).	
BON USAGE DE LA PREPARATION	• Adaptation galénique • Amélioration de l'acceptabilité • Renforcement de l'observance • Diminution des risques • Autres : Préparation pour laquelle il n'existe pas de spécialités commerciales	□ Oui □ Oui □ Oui □ Oui □ Non
RESPECT DE LA REGLEMENTATION		□ Oui
SPECIALITE PHARMACEUTIQUE DISPONIBLE POUR CETTE INDICATION	• ATU : – NATACYN® – DCI : Natamycine – Dosage : 5% – Laboratoire : Laboratoire Alcon – Forme galénique : récipient multidose • AMM :	□ Oui □ Non
FORMULE INSCRITE AU FORMULAIRE NATIONAL		□ Non
RISQUE SANITAIRE	• Risque pour le préparateur • Risque pour le patient – Surdosage – Contamination microbienne du collyre	□ Non □ Oui
DOCUMENTAIRE	• Indication vérifiée (1,3–8) • Spectre d'activité (9–11) • Dosage conforme (7,8) • Posologie conforme : La posologie est variable de six fois par jour à toutes les 5 minutes (1,4). Généralement, le protocole d'administration est une goutte par heure pendant 24 à 48 heures puis adaptation en fonction de la clinique et des concentrations minimales inhibitrices (CMI) (1,3,8). • Méthode de dosage – UV/visible : absorbe naturellement dans l'UV (12) – CLHP (13) Concernant le dosage de la forme liposomale, il est précédé d'une solubilisation des liposomes dans un mélange de DMSO et de méthanol. (7,14,15). • Cas rapportés (4,5,16–27) Agents pathogènes retrouvés : – *Aspergillus* – *Fusarium* – *Phialophora* – *Gibberella* – *Alternaria* – *Scopulariopsis brevicaulis* – *Rhinosporidiosis*	□ Oui □ Oui □ Oui □ Oui □ Oui □ Oui

DOCUMENTAIRE	– *Macrophoma* – *Curvalaria lunata* – *Candida* • Association possible – Amphotéricine B en injection intra-vitréenne ou en intra-camérulaire (3,4), – Fluconazole en collyre (3) ou en injection sous-conjonctivale (28), – Miconazole en collyre (4), – Natamycine en collyre (3–5,16,17), – Voriconazole en collyre (3,16), injection intra-camérulaire, intra-vitréenne ou en intra-stromale (3,4), – Ticarcilline gentamicine et Vancomycine en collyres (4). • Données pharmaceutiques relatives aux matières 1ères (substance(s) active(s), excipient(s), adjuvant(s) de préparation (11,12,29). • Données toxicologiques et cliniques relatives aux substances actives et excipients de préparation (6,7,29–33) (Annexes 2 et 3). *Joindre les articles à la fiche de faisabilité*	□ Oui

PERTINENCE PHARMACEUTIQUE

PRE FORMULATION GALENIQUE	• Etude de pharmacocinétique (30). • Caractéristiques PC de l'amphotéricine B – A une concentration de 100mg/mL dilué dans du glucose 5% pH = 5,7 (31), – Très hydrophobe, – Sensible à la lumière, – Conservation : au réfrigérateur (10), – Produits de dégradation : Données confidentielles. • Caractéristiques PC de l'amphotéricine B liposomale : – pH = 5-6 (31), – Protection contre la lumière recommandée, – Conservation : réfrigérateur ou température ambiante, ne pas congeler (11) – Produits de dégradation : Données confidentielles.
FORMLATION	• Principe actif : – Spécialité : AMBISOME® Gilead sciences **Choix de formulation** La formulation courante des collyres d'amphotéricine B, préparée entre autre par le CHNO et le CHU de Clermont-Ferrand, est réalisée à partir de FUNGIZONE®. Elle contient du désoxycholate de sodium, nécessaire à la solubilisation de l'amphotéricine B très hydrophobe. Or cet excipient rend l'instillation douloureuse, diminuant ainsi la compliance et aggravant les symptômes (1,6,7). Bien que le pH et l'osmolalité de cette formulation soient favorables à une bonne tolérance (pH=7,4 et osmolalité = 320 mOsm/kg). Cette toxicité serait accrue lors de l'injection intra-vitréenne directe, entraînant des dommages rétiniens et une opacité vitréenne (7). La formulation liposomale de l'amphotéricine B semble être moins toxique pour l'œil que l'amphotéricine B désoxycholate ou l'amphotéricine B lipide complexe (6,29) du fait de la localisation de l'amphotéricine B dans la bicouche phospholipidique qui limite son contact avec les cellules épithéliales (7). Le second intérêt de cette formulation serait sa pharmacocinétique. En effet, une première étude a été réalisée en 1995 sur des yeux de lapin (29,30). Les auteurs ne retrouvaient pas de différence de concentration d'amphotéricine B après instillation sous forme libre ou sous forme liposomale, mais les taux après instillation d'amphotéricine B liposomale étaient remarquablement stables. Les liposomes semblent agir comme un réservoir.

	Un dernier avantage à cette formulation est sa stabilité : six mois à température ambiante contre 7 à 15 jours entre +4 et +8°C pour le collyre réalisé à partir de FUNGIZONE® (données personnelles non publiées,1). Ce délai de conservation pourrait permettre de préparer ces collyres à l'avance et d'initier rapidement le traitement avec un produit contrôlé d'un point de vue physico-chimique et microbiologique. Cette formulation présente donc de nombreux avantages : réduction de la toxicité oculaire, augmentation de la persistance au site d'action, amélioration de l'observance (6,16) ainsi que réduction des erreurs, des risques, du délai avant administration et des coûts (32). – PH: 5,6 (7) et Osmolalité : 350 mOsm/kg (7)	
MATERIEL NECESSAIRE	• Faisabilité technique : – 1ère étape : dilution dans l'EPPI – 2ème étape : répartition aseptique • Equipement – Hotte : HFAL Type: flux horizontal – Autre • Conditionnement – Type : flacon en verre type I teinté – Résiste au mode de conservation	□ Oui □ Oui
COMPATIBILITE-INTERACTIONS	• Interactions connues – Excipient- PA – Médicamenteuses : les hypokaliémiants : diurétiques hypokaliémiants, laxatifs stimulants, glucocorticoïdes, tétracosactide, médicaments néphrotoxiques (augmentation de la surveillance biologique rénale), sultopride (11). • Incompatibilités : – Contenu / contenant – Médicamenteuses (Annexe 4)	□ Non □ Oui □ Non □ Oui
STABILITE	• Etudes de stabilité validées (7) • Conditions de conservation : à température ambiante ou entre +4 et +8°C (7). Ne pas congeler	□ Oui
CONTROLES	• Nécessaires : – Etiquetage – Organoleptique : collyre jaune – Dosage en PA – Stérilité – Comptage particulaire – PH – Osmolalité	 □ Oui □ Oui □ Non □ Oui □ Non □ Oui □ Oui

MOYENS

REALISATION	• Quantité estimée • Périodicité • Durée de préparation • Délai de fabrication (urgence ?)	28 flacons par an A la demande 40 minutes Oui
MOYENS DE PREPARATION	• Locaux adaptés • Locaux disponibles • Spécificités	□ Oui □ Oui □ Oui
	• Personnel formé • Personnel disponible	□ Oui □ Oui
	• Matériel adapté • Matériel disponible • Spécificités :	□ Oui □ Oui □ Non
CONTROLES DE LA PREPARATION	• Locaux adaptés • Locaux disponibles • Spécificités : • Personnel formé • Personnel disponible • Matériel adapté • Matériel disponible • Spécificités :	□ Oui □ Oui □ Oui □ Oui □ Oui □ Oui

RAPPORT
Points critiques éventuels de la réalisation de la préparation

Aucun

Décision de réalisation de la préparation:

- Oui
- Non

Date :

Signature du pharmacien responsable de la préparation (UF pharmacotechnie) :

Signature du pharmacien responsable des essais cliniques (pour les préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales)

POUR LES PREPARATIONS ACCEPTEES

- **Calcul du coût :** ☐ …….
- **Rédaction de la fiche de préparation** ☐
- **Etiquetage :**
  - Inscription à une liste ☒Oui ☐Non si oui, laquelle : I
  - Excipient à effet notoire ☒ Oui ☐ Non
- **Documents à fournir :**
  - ☒Monographie pharmacopée des matières premières
  - ☐Fiche de sécurité et de manipulation
  - ☒Bibliographie
  - ☐Formulaire de validation du test de remplissage aseptique s'il s'agit d'une préparation hospitalière stérile
  - ☐Formulaire de validation de l'essai de stérilité s'il s'agit d'une préparation stérile
  - ☐Formulaire de validation des contrôles

POURE CHAQUE CHANGEMENT : **REFAIRE UNE FICHE DE FAISABILITE**
ET L'INDEXER EN NOTANT LA RAISON DE CE CHANGEMENT

Annexe 1 : Spectres d'activité de différents antifongiques disponibles en France

Classes thérapeutiques	DCI	Spécialités	Spectre				Références bibliographiques
			LEVURES		FILAMENTEUX		
			Candida albicans	*Candida* non *albicans*	*Fusarium*	*Aspergillus*	
Polyènes	Amphotéricine B	FUNGIZONE®	+	+/-	+	+	AMM* (9–11)
	Amphotéricine B liposomale	AMBISOME®					
	Amphotéricine B complexée	ABELCET®					
	Natamycine	NATACYN®	+	+	+	+	ATU
Pyrimidines	5 Fluorocytosine	ANCOTIL®	+	-	-	+/-	AMM* (33)
Azolés	Fluconazole	TRIFLUCAN®	+	+/-	-	-	AMM*(34–37)
	Itraconazole	SPORANOX®	+	+/-	-	+	
	Voriconazole	V-FEND®	+	+	+	+	
	Posaconazole	NOXAFIL®	+	+	+	+	
Echinocandines	Caspofungine	CANCIDAS®	+	+	+/-	+	AMM* (38–40)
	Micafungine	MYCAMINE®	+	+	-	+	
	Anidulafungine	ECALTA®	+	+	-	-	

AMM* : Autorisation de Mise sur le Marché obtenue pour une autre voie d'administration que la voie ophtalmique, ATU : autorisation temporaire d'utilisation

Annexe 2 : Tolérance de l'amphotéricine B liposomale, des excipients et de ses produits de dégradation

	Effets indésirables	**Effets indésirables de l'AMBISOME®**
Amphotéricine B	Effets systémiques : réactions anaphylactiques, arrêt cardiaque, arythmies, insuffisance cardiaque, hypertension, hypotension, choc, anémie normochrome normocytaire, agranulocytose, défauts de coagulation, thrombocytopénie, leucopénie, éosinophilie, douleurs généralisées, altérations de la fonction rénale, voire insuffisance rénale permanente si administration de doses totales importantes (plus de 5 g), céphalées, convulsions, perte d'audition, bourdonnements d'oreille, troubles de la vision, vertiges neuropathies périphériques, dyspnée, bronchospasme, œdème pulmonaire non cardiogénique (10).	Effets indésirables systémiques : Réactions allergiques, tachycardie, arrêt cardiaque, arythmie, thrombocytopénie, anémie, céphalées, convulsions, altération de la fonction rénale, voire insuffisance rénale, anomalies des tests hépatiques, perte de l'audition, troubles de la vision ou diplopie, vertiges, prurit (11).
Phosphatidylcholine hydrogénée de soja	Réaction allergique à l'arachide ou au soja (41)	
Cholestérol	Bien toléré aux quantités utilisées comme excipient (41)	
Distearoylphosphatidylglycerol sodique	Bien toléré aux quantités utilisées comme excipient (41)	
Sodium chlorure	Bien toléré aux quantités utilisées comme excipient (41)	
Tocophérol alfa	Aucune information recensée	
Saccharose	Altération de la dentition en administration per os (41)	
Succinate disodique hexahydrate	Bien toléré aux quantités utilisées comme excipient (41)	
Sodium hydroxyde	Bien toléré aux quantités utilisées comme excipient (41)	
Chlorhydrique acide	Bien toléré aux quantités utilisées comme excipient (41)	
Produits de dégradation : données confidentielles	Pas de données	Pas de données

Annexe 3 : Toxicité de l'amphotéricine B liposomale, des excipients et de ses produits de dégradation

	Toxicité aigue	Toxicité chronique	Cancérogénicité	Mutagénicité	Reprotoxicité
Amphotéricine B	Irritant, nocif pour la peau, les yeux, les voies respiratoires et en cas d'ingestion (42). Atteinte rénale et troubles électrolytiques (10).	Pas de données	Pas de données	Pas de données	Pas de données suffisantes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique (10).
Phosphatidylcholine hydrogénée de soja	Pas de données	Pas de données	Pas de données	Pas de données	Pas de données
Cholestérol	Substance physiologique				
Distearoylphosphatidylglycerol sodique	Pas de données	Cytotoxicité par apoptose des cellules RA W2647 (41).	Pas de données	Pas de données	Pas de données
Sodium chlorure	Per os : irritation gastro-intestinale, vomissement, hypernatrémie, troubles respiratoires, convulsions (41).	Substance physiologique			
Tocophérol alfa	Pas de données	Pas de données	Pas de données	Pas de données	Pas de données
Saccharose	Pas de données	Pas de données	Données controversées	Pas de données	Pas de données
Succinate disodique hexahydrate	Pas de données	Pas de données	Pas de données	Pas de données	Pas de données
Sodium hydroxyde	Gravité fonction de la concentration et de la durée de contact : corrosif cutané (41).	Dermatite	Pas de données	Pas de données	Pas de données
Chlorhydrique acide	Provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves. Peut irriter les voies respiratoires (41).	Dermatite d'irritation et conjonctivite (41).	Lien entre aérosols d'acides inorganiques forts et cancer du larynx. Aucun mécanisme identifié (41).	Pas de données	Pas de données
Produits de dégradation : données confidentielles	Pas de données	Pas de données	Pas de données	Pas de données	Pas de données

Annexe 4 : Incompatibilités physico-chimiques des sites en Y

Médicament	Concentration (mg/mL)	Diluant	Concentration de l'AMBISOME (mg/mL)	Remarques	Références
Solutions salines			Quelque soit la concentration		(31)
Caspofungine	0,7	NaCl 0,9%	1	Précipité jaune-orange	
Ciprofloxacine	1	Glucose 5%	0,83		(43)
Doripenem	5	NaCl 0,9%		Augmentation immédiate de la turbidité	(31)
5 fluorouracile	16	Glucose 5%	0,83		(43)
Lidocaïne	10	Glucose 5%	0,83		
Métoclopramide	5	Glucose 5%	0,83		
Netilmicine	5	Glucose 5%	0,83		
Paclitaxel	0,6	Glucose 5%	0,83		
Phénytoïne	50	Glucose 5%	0,83		
Telavancin	7,5	Glucose 5%	1		
Ticarcilline/ac. Clavulanique	31	Glucose 5%	1		
Ticarcilline	30	Glucose 5%	1		

Glucose 5% : solution de glucose 5%, NaCl 0,9% : solution de chlorure de sodium 0,9%

Références bibliographiques :

1. Bourcier T, Chaumeil C. Prescrire les antifongiques et antiamibiens. J Fr Ophtalmol. 2007 avr.;30(4):431-5.

2. Behrens-Baumann W. Diagnostik und Therapie der Keratomykose. Ophthalmologe. 2009 mai;106(5):471-480; quiz 481.

3. Bourcier T, Sauer A, Letscher-Bru V, Candolfi E. Kératites fongiques. J Fr Ophtalmol. 2011 oct.;34(8):563-7.

4. Rondeau N, Bourcier T, Chaumeil C, Borderie V, Touzeau O, Scat Y, et al. Kératites fongiques au Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts: étude rétrospective sur 19 cas. J Fr Ophtalmol. 2002 nov.;25(9):890-6.

5. Tanure MA, Cohen EJ, Sudesh S, Rapuano CJ, Laibson PR. Spectrum of fungal keratitis at Wills Eye Hospital, Philadelphia, Pennsylvania. Cornea. 2000 mai;19(3):307-12.

6. Cannon JP, Fiscella R, Pattharachayakul S, Garey KW, De Alba F, Piscitelli S, et al. Comparative toxicity and concentrations of intravitreal amphotericin B formulations in a rabbit model. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2003 mai;44(5):2112-7.

7. Morand K, Bartoletti AC, Bochot A, Barratt G, Brandely ML, Chast F. Liposomal amphotericin B eye drops to treat fungal keratitis: physico-chemical and formulation stability. Int J Pharm. 2007 nov.;344(1-2):150-3.

8. Husson M-C. Préparations hospitalières ophtalmiques: fabrications et utilisations thérapeutiques. CNHIM. 2012 févr.;33(1):5-67.

9. Résumé des Caractéristiques du Produit ABELCET® 100mg. 2006.

10. Résumé des Caractéristiques du Produit FUNGIZONE® 50 mg poudre pour solution injectable. 2007.

11. Résumé des Caractéristiques du Produit AMBISOME® 50mg. 2009.

12. Pharmacopée Européenne 7.5. 2012.

13. Egger P, Bellmann R, Wiedermann CJ. Determination of amphotericin B, liposomal amphotericin B, and amphotericin B colloidal dispersion in plasma by high-performance liquid chromatography. J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl. 2001 sept.;760(2):307-13.

14. Alak A, Moy S, Bekersky I. A high-performance liquid chromatographic assay for the determination of amphotericin B serum concentrations after the administration of AmBisome, a liposomal amphotericin B formulation. Ther Drug Monit. 1996 oct.;18(5):604-9.

15. Eldem T, Arican-Cellat N. High-performance liquid chromatographic determination of amphotericin B in a liposomal pharmaceutical product and validation of the assay. J Chromatogr Sci. 2000 août;38(8):338-44.

16. Touvron G, Denis D, Doat M, Girard A, Brandely M-L, Chast F, et al. Efficacité de l'amphotéricine B liposomale dans le traitement d'une kératite à Fusarium solani résistante. J Fr Ophtalmol. 2009 déc.;32(10):721-6.

17. Goldblum D, Frueh BE, Zimmerli S, Böhnke M. Treatment of postkeratitis fusarium endophthalmitis with amphotericin B lipid complex. Cornea. 2000 nov.;19(6):853-6.

18. Chen W-L, Tsai Y-Y, Lin J-M, Chiang C-C. Unilateral Candida parapsilosis interface keratitis after laser in situ keratomileusis: case report and review of the literature. Cornea. 2009 janv.;28(1):105-7.

19. Nascimento HM do, Oliveira LA de, Höfling-Lima AL. Infectious keratitis in patients undergoing Boston Type 1 keratoprosthesis (Boston KPro) procedure: case series. Arq Bras Oftalmol. 2011 avr.;74(2):127-9.

20. Wood TO, Williford W. Treatmen of keratomycosis with amphotericin B 0.15%. Am. J. Ophthalmol. 1976 juin;81(6):847-9.

21. Wood TO, Tuberville AW, Monnett R. Keratomycosis and amphotericin B. Trans Am Ophthalmol Soc. 1985;83:397-409.

22. Jones DB, Sexton R, Rebell G. Mycotic keratitis in South Florida: a review of thirty-nine cases. Trans Ophthalmol Soc U K. 1970;89:781-97.

23. Anderson B Jr, Chick EW. Mycokeratitis: treatment of fungal corneal ulcers with amphotericin B and mechanical debridement. South. Med. J. 1963 mars;56:270-4.

24. Green W, Bennett J, Goos R. Ocular penetration of amphotericin B: a report of laboratory studies and a case report of postsurgical cephalosporium endophtalmitis. Arch. Ophthalmol. 1965 juin;73:769-75.

25. Arthur RR, Drew RH, Perfect JR. Novel modes of antifungal drug administration. Expert Opin Investig Drugs. 2004 août;13(8):903-32.

26. Lotery AJ, Kerr JR, Page BA. Fungal keratitis caused by Scopulariopsis brevicaulis: successful treatment with topical amphotericin B and chloramphenicol without the need for surgical debridement. Br J Ophthalmol. 1994 sept.;78(9):730.

27. Bhomaj S, Das JC, Chaudhuri Z, Bansal RL, Sharma P. Rhinosporidiosis and peripheral keratitis. Ophthalmic Surg Lasers. 2001 août;32(4):338-40.

28. Mahdy RA, Nada WM, Wageh MM. Topical amphotericin B and subconjunctival injection of fluconazole (combination therapy) versus topical amphotericin B (monotherapy) in treatment of keratomycosis. J Ocul Pharmacol Ther. 2010 juin;26(3):281-5.

29. Ebrahim S, Peyman GA, Lee PJ. Applications of liposomes in ophthalmology. Surv Ophthalmol. 2005 avr.;50(2):167-82.

30. Pleyer U, Grammer J, Pleyer JH, Kosmidis P, Friess D, Schmidt KH, et al. [Amphotericin B--bioavailability in the cornea. Studies with local administration of liposome incorporated amphotericin B]. Ophthalmologe. 1995 août;92(4):469-75.

31. Trissel LA. Handbook on injectable drugs. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2011.

32. Hecq J-D. Centralized intravenous additive services (CIVAS): the state of the art in 2010. Ann Pharm Fr. 2011 janv.;69(1):30-7.

33. Résumé des Caractéristiques du Produit ANCOTIL® 2,5g solution pour perfusion. 2009.

34. Résumé des Caractéristiques du Produit TRIFLUCAN® oral et injectable. 2011.

35. Résumé des Caractéristiques du Produit SPORANOX® solution buvable. 2010.

36. Résumé des Caractéristiques du Produit V-FEND® poudre pour suspension.

37. Résumé des Caractéristiques du Produit NOXAFIL®. 2011.

38. Résumé des Caractéristiques du Produit CANCIDAS®. 2011.

39. Résumé des Caractéristiques du Produit MYCAMINE®. 2011.

40. Résumé des Caractéristiques du Produit ECALTA®.

41. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, American Pharmacists Association. Handbook of pharmaceutical excipients. London; Chicago; Washington, DC: Pharmaceutical Press; American Pharmacists Association; 2009.

42. Calbiochem. Fiche de données de sécurité de l'amphotéricine B. [cité le 18 juill. 2012]. Consulté sur: http://www.emdmillipore.com

43. Stabilis. Monographie sur la stabilité de l'amphotéricine B liposomale. [cité le 12 août 2012]. Consulté sur: http://www.stabilis.org/Monographie.pdf.php?Molecule=Amphotericin%20B%20liposomale

Annexe 7 : Formulaire Etude de faisabilité du collyre de PHMB 0,02%

CHU GRENOBLE	UF de PHARMACOTECHNIE
	ETUDE DE FAISABILITE D'UNE PREPARATION OPHTALMIQUE

NOM DU PRINCIPE ACTIF/ DE LA PREPARATION : PHMB
Forme galénique demandée : Collyre
Dosage demandé : 0,02% soit 2mg/mL **Date de la demande :** 2012
Indication : Traitement des infections parasitaires ophtalmiques dues à *Acanthamoeba*
Type de préparation : Magistrale

OPERATIONS PRELIMINAIRES

INTERET PHARMACO-THERAPEUTIQUE	L'intérêt de ce collyre est le traitement des kératites amibiennes dues à *Acanthamoeba*. **Contexte médical :** *Acanthamoeba spp.* est une cause rare mais grave de kératites microbiennes. La symptomatologie clinique non spécifique peut conduire à un retard de diagnostic, ce qui diminue les chances de guérison sans séquelles. L'amélioration des stratégies thérapeutiques associée à un diagnostic plus précoce a permis d'améliorer le pronostic visuel. Le facteur de risque principal est le port des lentilles de contact, en particulier le non-respect des règles d'hygiène contactologiques. Elle touche ainsi essentiellement de sujets jeunes et immunocompétents (1). L'amibe responsable appartient au genre *Acanthamoeba*, protozoaire saprophyte et ubiquitaire (2). Il se caractérise par l'existence de deux états que l'on retrouvera au niveau de la cornée : la forme végétative, trophozoïte, capable de se déplacer et la forme kystique très résistante (3). Les infections oculaires, autres que cornéennes, dues à *Acanthamoeba* sont très rares : 1 cas d'uvéite en 1974 (4) et un cas d'endophtalmie endogène chez un patient immunodéprimé (1,5). **Le diagnostic et l'examen de référence :** Cette infection ophtalmique est d'évolution chronique, au début non spécifique. Elle se manifeste par une photophobie associée à une sensation de corps étranger. Progressivement la douleur augmente, puis l'on retrouve un abcès cornéen associé à une kératonévrite radiaire et à une baisse de l'acuité visuelle. L'examen permettant le diagnostic microbiologique est réalisé par grattage cornéen et prélèvement de l'étui des lentilles. Le produit de grattage est étalé sur lame pour l'examen direct. Un milieu de culture bactopeptone agar et suspension d'*E. coli* tués est ensemencé pour la culture. Une PCR peut également être réalisée. **Le traitement :** Le traitement antiamibien est nécessaire pendant des mois afin d'éviter les récidives dues à la forte résistance des kystes (1,6,7). L'objectif du traitement est d'avoir une action à la fois sur les kystes et sur les trophozoïtes de l'amibe. Actuellement trois familles de molécules sont utilisées dans la prise en charge des kératites amibiennes : les biguanides, les
	dérivés diamidines aromatiques et les antibiotiques/antifongiques possédant des

	propriétés amœbicides. En annexe 1, on retrouve toutes les molécules utilisées et leur spectre d'activité sur les deux formes d'*Acanthamoeba* (6,8–10). La chlorhexidine et le PHMB possèdent la meilleure activité kysticide (6). Ils ont été utilisés avec succès en monothérapie. Cependant, les protocoles thérapeutiques les plus communément utilisés combinent un biguanide et un autre agent, surtout une diamidine (6,11), dans l'hypothèse d'obtenir un effet amœbicide synergique et d'éviter l'apparition de résistance (12). La résistance à l'action kysticide des diamidines aromatiques est beaucoup plus fréquente qu'avec les biguanides. De ce fait, leur prescription en monothérapie n'est pas recommandée (13). Ces molécules ont une bonne tolérance bien qu'une kératopathie toxique soit possible en cas de traitement prolongé par la propamidine (14). L'efficacité de l'association biguanide/diamidine a été démontrée à travers plusieurs séries de cas (12,14–17). L'ajout d'agents imidazolés par voie systémique est limité aux cas pour lesquels il existe un risque de dissémination (1). Seule l'hexamidine DESOMEDINE® est commercialisée en France. Le propamidine iséthionate BROLENE® est une spécialité commerciale anglaise, disponible, en France, uniquement sur ATU nominative. Les collyres de chlorhexidine et de PHMB sont disponibles uniquement sous forme de préparation magistrale ou hospitalière. Enfin, il faut souligner que le PHMB et la chlorhexidine sont contre-indiqués pour la voie oculaire (18–20). Néanmoins, dans ce cas précis d'atteinte oculaire, la balance bénéfice-risque est en faveur de leur utilisation du fait du mauvais pronostic visuel des kératites amibiennes.	
BON USAGE DE LA PREPARATION	• Ajustement thérapeutique • Adaptation galénique • Amélioration de l'acceptabilité • Renforcement de l'observance • Diminution des risques • Autres : Absence de spécialité commerciale	□ Non □ Oui □ Non □ Non □ Oui □ Oui
RESPECT DE LA REGLEMENTATION		□ Oui
SPECIALITE PHARMACEUTIQUE DISPONIBLE POUR CETTE INDICATION	• ATU – Produit : BROLENE® – DCI : Propamidine iséthionate – Dosage : 0,1% – Laboratoire : Sanofis-Aventis (Angleterre) – Forme galénique : Collyre • AMM : – Produit commercialisé : DESOMEDINE® – DCI : Hexamidine – Dosage : 0,1% – Laboratoire : Bausch and Lomb – Forme galénique : Collyre	□ Oui □ Oui
FORMULE INSCRITE AU FORMULAIRE NATIONAL		□ Non
PREPARATION REALISEE DANS UNE AUTRE PUI	Si oui, où ? Comment ? Stabilité? CHU de Clermont-Ferrand –CHNO (21)-APHP (18), stabilité d'un mois (8,21) *Joindre les documents à la fiche de faisabilité*	□ Oui
RISQUE SANITAIRE	• Risque pour le préparateur • Risque pour le patient – Contamination microbienne du collyre – Surdosage	□ Non □ Oui

DOCUMENTAIRE	• Indication vérifiée (1,2,6,8,11,12,15,18,21)	□ Oui

	• Dosage conforme (1,2,6,8,12,18,21) • Posologie conforme : 1 goutte toutes les heures, les deux premiers jours, puis diminution progressive. Le traitement dure des mois (2,6,16,18,22).	□ Oui □ Oui
	• Méthode de dosage – UV/visible à 237 nm (8) et 222 nm (23) – CLHP (24) • Cas rapportés (1,12,14,16,25) • Association possible avec un collyre – Hexamidine DESOMEDINE® (1,6,8,11,21) – Propamidine iséthionate BOLENE® (4,5,9,16,21) – Néomycine (12,21) – Polymyxine (12) – Corticoïdes (1,21) • Données pharmaceutiques relatives aux matières 1ères (substance(s) active(s), excipient(s), adjuvant(s) de préparation (Cosmocil , larmes artificielles Alcon) (19,22,23,26). • Données toxicologiques et cliniques relatives aux substances actives et excipients de préparation (19,22,23,26) (Annexes 2 et 3). *Joindre les articles à la fiche de faisabilité*	□ Oui □ Oui □ Oui

PERTINENCE PHARMACEUTIQUE

PRE FORMULATION GALENIQUE	• Etude de pharmacocinétique : Concentration sanguine et urinaire inférieure à la limite de détection de 10µg/mL (22). • Caractéristiques PC du PA – pH =5-6 – pKa1 = 10,5 -11,5 et pKa1 =2-3 – Sensible à la lumière (22) – Température : à conserver à +25°C, – Produits de dégradation : Pas de données disponibles
FORMLATION	• Principe actif □ Spécialité : LAVASEPT® (BBraun Medical, Suisse) □ Poudre : Polyhexaméthylène Biguanide (INRESA, France) □ Solution de COSMOCIL® CQ (AveciaBiocides) utilisé comme conservateur dans les produits cosmétiques **Choix de formulation** La pertinence de cette formulation est évaluée en termes de bénéfice et de risque thérapeutique à partir des données bibliographiques et des matières premières disponibles. La première étape a été de rechercher la composition qualitative des différents collyres commercialisés ou préparés en France ou en Allemagne. (Annexe 4). Différentes options se sont alors dessinées : – La préparation de ce collyre à partir : o d'une poudre non stérile d'origine pharmaceutique (INRESA), o d'une spécialité commerciale importée de Suisse (LAVASEPT®). – La sous-traitance de la préparation à l'APHP ou à la PUI du CHNO. – L'importation d'une spécialité commerciale allemande, prête à l'emploi (POLYHEXANID-AUGENTROPFEN®, Aponova)

	La solution la plus conforme à la réglementation serait, dans un premier temps, de continuer la sous-traitance de cette préparation avant de pouvoir réaliser nous-même la préparation à partir du LAVASEPT®. En effet, la formulation développée par la PUI du CHNO contient du chlorure de benzalkonium. Or ce conservateur provoque des irritations oculaires et des réactions d'hypersensibilité. Dans ce cas, il est nécessaire de disposer d'une autorisation d'importation délivrée par l'ANSM. Les biguanides font partie du groupe des substances à activité cationique, ils sont donc incompatibles avec certaines liaisons organiques anioniques (tensioactifs anioniques etc.). Pour la préparation du collyre, on utilisera donc seulement de la solution de Ringer sans lactate (19). Dilution de 1ml de LAVASEPT dans un litre de RINGER sans lactate. – PH : 7,3 – Osmolalité : Pas de données	
MATERIEL NECESSAIRE	• Faisabilité technique – Première étape : dilution du LAVASEPT® dans une solution de Ringer. – Deuxième étape : Filtration et répartition aseptique dans des flacons en verre brun • Equipement – Hotte : HFAL Type: flux horizontal • Conditionnement – Type : Flacon en verre type I – Teintée : oui (22) – Résiste au mode de conservation	□ Oui □ Oui
COMPATIBILITE-INTERACTIONS	• Interactions connues – Excipient- PA : tensioactifs anioniques (19) – Médicamenteuses • Incompatibilités connues – Contenu/contenant : adsorption sur les élastomères (22). – Médicamenteuses : Les biguanides font partie du groupe des substances à activité cationique, ils sont donc incompatibles avec certaines liaisons organiques anioniques (tensioactifs anioniques etc.). Pour la préparation de la solution diluée prête à l'emploi, on utilisera donc seulement de la solution de Ringer (19). • Influence de la filtration : le PHMB s'adsorbe sur les filtres. Choisir plutôt un filtre en polyester qu'un filtre en acétate ou nitrate de cellulose (22).	□ Oui □ Non □ Oui □ Oui □ Oui
STABILITE	• Etudes de stabilité validées • Conditions de conservation : T° ambiante	□ Non
CONTROLES	• Nécessaires : – Etiquetage – Organoleptique – Dosage en PA – Stérilité – Comptage particulaire – PH – Osmolalité	□ Oui □ Oui □ Non □ Oui □ Non □ Oui □ Oui

MOYENS

REALISATION	• Quantité estimée • Périodicité • Durée de préparation • Délai de fabrication (urgence ?)	14 par an A la demande 30 min Oui
MOYENS DE PREPARATION	• Locaux adaptés • Locaux disponibles • Spécificités	□ Oui □ Oui □ Oui
	• Personnel formé • Personnel disponible	□ Oui □ Oui
	• Matériel adapté • Matériel disponible • Spécificités :	□ Oui □ Oui □ Non
CONTROLES DE LA PREPARATION	• Nécessaires ? • Microbiologique • Physico-chimique	 □ Oui □ Non
	• Locaux adaptés • Locaux disponibles • Spécificités : • Personnel formé • Personnel disponible • Matériel adapté • Matériel disponible • Spécificités :	□ Oui □ Oui □ Oui □ Oui □ Oui □ Non

RAPPORT
Points critiques éventuels de la réalisation de la préparation

L'importation du LAVASEPT®

Décision de réalisation de la préparation:

- Oui
- Non

Date :

Signature du pharmacien responsable de la préparation (UF pharmacotechnie) :

Signature du pharmacien responsable des essais cliniques (pour les préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales)

POUR LES PREPARATIONS ACCEPTEES

- **Calcul du coût :** ☐ ……..
- **Rédaction de la fiche de préparation** ☒
- **Etiquetage :**
  - Inscription à une liste ☐Oui ☒Non si oui, laquelle :
  - Excipient à effet notoire ☒ Oui ☐ Non
- **Documents à fournir :**
  - ☒ Monographie pharmacopée des matières premières
  - ☐ Fiche de sécurité et de manipulation
  - ☒ Bibliographie
  - ☐ Formulaire de validation du test de remplissage aseptique s'il s'agit d'une préparation hospitalière stérile
  - ☐ Formulaire de validation de l'essai de stérilité s'il s'agit d'une préparation stérile
  - ☐ Formulaire de validation des contrôles

POURE CHAQUE CHANGEMENT : **REFAIRE UNE FICHE DE FAISABILITE**
ET L'INDEXER EN NOTANT LA RAISON DE CE CHANGEMENT

Annexe 1 : Spectre des différentes molécules utilisées dans le traitement des kératites amibiennes

Classes	Molécules	Activité *in vitro* sur les trophozoïtes	Activité *in vitro* sur les kystes	Références
Biguanides	Chlorhexidine	+++	+++	(6,9,10)
	Polyhexaméthylène biguanide (PHMB)	+++	+++	
	Picloxydine (VITABACT®)		++	(6,10)
Diamidines aromatiques	Propramidine iséthionate (BROLENE®)	+++	++	(6,27)
	Hexamidine (DESOMEDINE®)		++	(6,10)
Antibiotiques / antifongiques amœbicides	Aminoglycosides		0	(6)
	Colimycine		++	(6,10)
	Polymyxine B		++	(6)
	Rifamycine		+	
	Fluoroquinolones		+	
	Azolés	+	0	(9)
	Imidazolés		+	(6)
	Néomycine	++	0	(9)

Annexe 2 : Tolérance du principe actif, des excipients et des produits de dégradation

	Effets indésirables	Contre-indications
Polyhexaméthylène biguanide	Réactions d'hypersensibilité (exanthème, urticaire), réactions anaphylactiques rares (19,22).	Nourrissons, les femmes enceintes lors des quatre premiers de la grossesse (22).
Macrogol 4000	Bien toléré aux doses utilisées comme excipient (28).	
Ringer sans lactate	Frisson, nausée, vomissement, œdème Trouble hydroélectrique (hyperkaliémie, hypernatrémie, hypervolémie, rétention hydrique) (26).	
Produit de dégradation principal : Pas de données	Pas de données disponibles	Pas de données disponibles

Annexe 3 : Toxicité du principe actif, des excipients et des produits de dégradation

	Toxicité aigue	Toxicité chronique	Cancérogénicité	Mutagénicité	Reprotoxicité
Polyhexaméthylène biguanide	Lors d'un surdosage local et à la suite d'une résorption systématique un exanthème généralisé ou une poussée de fièvre sont possibles (19).	Endommage les cartilages lors d'un contact prolongé	Non cancérigène	Non mutagène	Insuffisances de données
Macrogol 4000	Absence de toxicité	Absence de toxicité	Non cancérigène	Non mutagène	Non reprotoxique
Ringer lactate	Hyperhydratation extra-cellulaire, hyperkaliémie, hypercalcémie (26).	Absence de toxicité	Non cancérigène	Non mutagène	Non reprotoxique
Produit de dégradation principal : Pas de données disponibles	Pas de données disponibles	Pas de données disponibles	Pas de données disponibles	Pas de données disponibles	Pas de données disponibles

Annexe 4 : Composition qualitative des différents collyres de PHMB 0,02% préparés en France et commercialisés en Allemagne et origine du PHMB

Laboratoire ou Hôpital	Nom spécialité	Composition		Excipient à effet notoire	Fonction	Effets indésirables	Références
APHP		LAVASEPT® concentré 20% (BBraun Medical, Suisse)	PHMB		Principe actif		(18,19,26,28)
			Macrogol 4000		Agent mouillant		
		RINGER® sans lactate	Sodium chlorure	Oui (Na)	Solvant Agent isotonisant		
			Calcium chlorure				
			Potassium chlorure				
			EPPI				
PUI du CHNO		**COSMOCIL CQ® solution 20% (Avecia Biocides), PHMB**			Principe actif		(21,28)
		Sodium chlorure		Oui (Na)	Agent isotonisant		
		TEARS NATURAL® (Alcon)	Méthylhydroxypropylcellulose		Epaississant		
			Benzalkonium chlorure	Oui	Conservateur	Irritation oculaire	
			Dextran 70®		Agent isotonisant		
			Edétate disodique	Oui (Na)	Agent chélatant Conservateur		
			Sodium chlorure	Oui	Agent isotonisant		
			Potassium chlorure	Oui (IV ou *per os*)	Pas de données		
			Sodium hydroxyde ou acide chlorhydrique		Ajustement du pH		
APONOVA	POLYHEXANID-AUGENTROPFEN®	**Polihexanid-Stammlösung 0,1 Vorschrift S.30, PHMB**			Principe actif		(22,28)
		Edetate disodique		Oui (Na)	Agent chélatant Conservateur		
		Sodium chlorure		Oui	Agent isotonisant		
		Sodium phosphate dibasique		Oui (Na)	Tampon		
		Sodium phosphate monobasique		Oui (Na)	Tampon		
		EPPI			Solvant		

EPPI : eau pour préparation injectable, Na : sodium, PHMB : Polyhexaméthylène biguanide.

Références bibliographiques:

1. Cardine S, Bourcier T, Chaumeil C, Zamfir O, Borderie V, Laroche L. Prise en charge clinique et pronostic des kératites amibiennes: etude rétrospective à propos de 25 cas. J Fr Ophtalmol. 2002 déc.;25(10):1007-13.

2. Illingworth CD, Cook SD. Acanthamoeba keratitis. Surv Ophthalmol. 1998 juin;42(6):493-508.

3. Bourcier T. Infections cornéennes: diagnostic et traitement. Paris: Elsevier; 2004.

4. Sotelo-Avila C, Taylor FM, Ewing CW. Clinical-pathological conference. Primary amebic meningoencephalitis in a healthy 7-year-old boy. J. Pediatr. 1974 juill.;85(1):131-6.

5. Montserrat M, Bazard MC, Commmun N, Labrude M. Traitement de la kératite amibienne: étude de cas cliniques observés au CHU de Nancy. J Pharm Clin. 2009;28(1):27-32.

6. Bourcier T, Chaumeil C. Prescrire les antifongiques et antiamibiens. J Fr Ophtalmol. 2007 avr.;30(4):431-5.

7. Seal DV. Acanthamoeba keratitis update-incidence, molecular epidemiology and new drugs for treatment. Eye (Lond). 2003 nov.;17(8):893-905.

8. Husson M-C. Préparations hospitalières ophtalmiques: fabrications et utilisations thérapeutiques. CNHIM. 2012 févr.;33(1):5-67.

9. Elder MJ, Kilvington S, Dart JK. A clinicopathologic study of in vitro sensitivity testing and Acanthamoeba keratitis. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1994 mars;35(3):1059-64.

10. Debbasch C, Chaumeil C, Quesnot S, Batellier L, Scat Y. [Amebicide activity of antiseptics and an antibiotic on 2 Acanthamoeba isolated from corneal ulcers]. J Fr Ophtalmol. 1998 oct.;21(8):577-82.

11. SNOF. Bourges J-L. Amibes et lentilles cornéennes. [cité le 19 août 2012]. Consulté sur: http://www.snof.org/encyclopedie/amibes-et-lentilles-corn%C3%A9ennes

12. Azuara-Blanco A, Sadiq AS, Hussain M, Lloyd JH, Dua HS. Successful medical treatment of Acanthamoeba keratitis. Int Ophthalmol. 1997 1998;21(4):223-7.

13. Dart JKG, Saw VPJ, Kilvington S. Acanthamoeba keratitis: diagnosis and treatment update 2009. Am. J. Ophthalmol. 2009 oct.;148(4):487-499.e2.

14. Bacon AS, Frazer DG, Dart JK, Matheson M, Ficker LA, Wright P. A review of 72 consecutive cases of Acanthamoeba keratitis, 1984-1992. Eye (Lond). 1993;7 (Pt 6):719-25.

15. Larkin DF, Kilvington S, Dart JK. Treatment of Acanthamoeba keratitis with polyhexamethylene biguanide. Ophthalmology. 1992 févr.;99(2):185-91.

16. Lim N, Goh D, Bunce C, Xing W, Fraenkel G, Poole TRG, et al. Comparison of Polyhexamethylene Biguanide and Chlorhexidine as Monotherapy Agents in the Treatment of Acanthamoeba Keratitis. American Journal of Ophthalmology. 2008 janv.;145(1):130-5.

17. Seal D, Hay J, Kirkness C, Morrell A, Booth A, Tullo A, et al. Successful medical therapy of Acanthamoeba keratitis with topical chlorhexidine and propamidine. Eye (Lond). 1996;10 (Pt 4):413-21.

18. Brandely-Piat M-L, Cadot C, Bourges J-L, Chast F. Kératites amibiennes: rôles du pharmacien d'officine et du pharmacien hospitalier dans la prévention et le traitement. J Pharm Clin. 2011 sept.;30(3):129-35.

19. Résumé des Caractéristiques du Produit LAVASEPT® [Internet]. Information professionnelle du Compendium Suisse des Médicaments; 2008. [cité le 12 août 2012] Consulté sur: http://www.compendium.ch/mpro/mnr/19181/html/fr

20. Résumé des Caractéristiques du Produit chlorhexidine aqueuse stérile Gilbert® 0,05 % pour application locale.

21. Van Haecke C, Deprez M, Duchesne B. Kératite à Acanthamoeba chez les porteurs de lentilles de contact: discussion et traitement. Pharmakon. 2003 janv.;35(1):10-3.

22. Monographie du Polihexanid-Augentropfen 0,02%. Deutscher Arzneimittel-Codex; 2005.

23. Monographie du Polihexanid-Lösung 20 porzent. Deutscher Arzneimittel-Codex; 2006.

24. Lucas AD, Gordon EA, Stratmeyer ME. Analysis of polyhexamethylene biguanide in multipurpose contact lens solutions. Talanta. 2009 déc. 15;80(2):1016-9.

25. Lim L, Coster DJ, Badenoch PR. Antimicrobial susceptibility of 19 Australian corneal isolates of Acanthamoeba. Clin. Experiment. Ophthalmol. 2000 avr.;28(2):119-24.

26. Résumé des Caractéristiques du Produit RINGER®.

27. Elder MJ, Dart JK. Chemotherapy for acanthamoeba keratitis. Lancet. 1995 mars 25;345(8952):791-792; author reply 792-793.

28. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, American Pharmacists Association. Handbook of pharmaceutical excipients. London; Chicago; Washington, DC: Pharmaceutical Press; American Pharmacists Association; 2009.

Faculté de Pharmacie de Grenoble



Serment des Apothicaires



Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les moeurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

MAZET Roseline

Etude de faisabilité de préparations ophtalmiques au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble.

Th. D. Pharm., Grenoble 1, 2012, 163 p.

RESUME

Les unités de Pharmacotechnie ont pour vocation de mettre à disposition des molécules dont la galénique et le dosage sont adaptés à la situation clinique. En ophtalmologie, ces unités répondent donc au manque de spécialités par la réalisation de préparations ophtalmiques. En 2010, au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, seulement deux préparations étaient fabriquées : les injections intra-vitréennes de bévacizumab et les collyres de mitomycine C.

L'objectif de ce travail est de réaliser une étude de faisabilité portant sur six préparations ophtalmiques, dont la fabrication est jugée prioritaire par les cliniciens. Ces préparations sont les collyres de phényléphrine 2,5%, de ticarcilline 6m/mL, de gentamicine 15mg/mL, de vancomycine 50mg/mL, d'amphotéricine B 2,5% et de PHMB 0,02%.

Cette étude porte une attention particulière à la formulation, par le choix des matières premières et des excipients, au conditionnement et aux contrôles de chacune de ces préparations. Elle nous a permis d'initier la préparation des collyres de phényléphrine 2,5% et d'envisager celle des cinq autres collyres, de prévoir les investissements et d'anticiper les difficultés. Ce projet s'avère être un défi très intéressant. Il reste à démontrer que la fabrication de préparations ophtalmiques au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble permet d'améliorer l'offre de soins en réduisant le délai de leur mise à disposition.

MOTS CLES

Préparations ophtalmiques
Etude de faisabilité
Ticarcilline
Gentamicine,
Vancomycine,
Phényléphrine,
PHMB
Amphotéricine B

JURY

Monsieur Denis WOUESSIDJEWE, Professeur Universitaire
Monsieur Patrice TROUILLER, Professeur associé et Praticien Hospitalier
Madame Valérie SAUTOU, Maître de Conférences Universitaire et Praticien Hospitalier
Monsieur Christophe CHIQUET, Professeur Universitaire et Praticien Hospitalier

DATE DE SOUTENANCE

Jeudi 18 octobre 2012

ADRESSE DE L'AUTEUR

3 place de l'Etoile – 38000 Grenoble