

# Prescrire les collyres fortifiés

C. Chiquet, J.-P. Romanet

Service d'Ophtalmologie, CHU de Grenoble, Université Joseph Fourier, Grenoble.  
Correspondance : C. Chiquet, Service d'Ophtalmologie, Hôpital Michallon, CHU de Grenoble, BP 217, 38043 Grenoble CEDEX 09.  
E-mail : cchiquet@chu-grenoble.fr  
Reçu le 9 novembre 2006. Accepté le 22 janvier 2007.

## Prescribing fortified eye drops

C. Chiquet, J.-P. Romanet

*J. Fr. Ophtalmol., 2007; 30, 4: 423-430*

Fortified preparations of ophthalmic antibiotics are made with commercially available antibiotics (parenteral or lyophilized preparations). These fortified eyedrops have two main advantages: the increase in the antibiotic concentration in the corneal stroma and the wide choice of available antibiotics. Fortified ophthalmic solutions are used in severe keratitis (large diameter, stroma infiltration, inflammation of the anterior chamber, old patient). The following associations are recommended: ticarcillin+gentamicin+vancomycin or cephazolin+amikacin since they provide a broad-spectrum antibiotic activity against the wide range of bacteria that may cause keratitis. The main toxicity of these preparations is the retardation effect of the epithelial-healing rate (aminoglycosides, vancomycin) and the corneal and conjunctival toxic effects (aminoglycosides). However, fortified antibiotic drops remain the standard therapy for severe bacterial keratitis, given their corneal penetration and the possibility of the synergic and combined effect of an antibiotic association.

**Key-words:** Fortified drops, keratitis, endophthalmitis.

## Prescrire les collyres fortifiés

Les collyres fortifiés antibiotiques sont des collyres fabriqués à partir d'antibiotique commercialisé en poudre, en lyophilisat ou sous forme de solution injectable, obéissant aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments stériles. Les collyres fortifiés présentent deux avantages majeurs : une augmentation significative de la concentration intracornéenne en raison de l'augmentation importante de la concentration d'antibiotique délivré ; un choix plus large des antibiotiques pouvant être préparés que la pharmacopée disponible commercialement. Les antibiotiques fortifiés sont indiqués dans les cas de kératites graves (grand diamètre, infiltration stromale, inflammation de chambre antérieure, sujet âgé). Les associations d'antibiotiques fortifiés (bi ou trithérapie synergique), comme ticarcilline + gentamicine + vancomycine ou céphazoline + amikacine, sont utilisées afin de couvrir le large spectre bactérien des kératites. Les principaux effets secondaires sont liés à la toxicité épithéliale cornéenne (aminosides) ou conjonctivale (aminosides) et les retards de cicatrisation cornéenne (aminosides, vancomycine). Les collyres fortifiés restent le traitement de choix des kératites graves en raison de leur efficacité liée aux fortes concentrations intracornéennes et aux associations d'antibiotiques synergiques.

**Mots-clés :** Antibiotiques fortifiés, kératite, endophtalmie.

## INTRODUCTION

Les antibiotiques fortifiés à administration locale (topique) ont été développés à la fin des années 70 afin que les cliniciens puissent disposer de collyres antibiotiques dont la concentration est supérieure à celle des collyres commercialisés. Ces collyres sont principalement utilisés dans les kératites microbiennes graves chez un patient habituellement hospitalisé. En milieu spécialisé, les collyres fortifiés gardent leur place dans l'arsenal thérapeutique des infections oculaires graves de surface, en dépit du développement des collyres antibiotiques commercialisés, notamment des fluoroquinolones.

L'indication principale des collyres antibiotiques fortifiés est le traitement des kératites bactériennes graves. La prise en charge d'une kératite bactérienne reste une urgence thérapeutique. Les kératites infectieuses restent une entité relativement fréquente (30 000 cas aux États-Unis, 500 000 cas/an dans le monde) et potentiellement grave en raison du pronostic parfois péjoratif. Quatre germes sont principalement présents dans les kératites bactériennes (90 %) : les staphylocoques (26-60 %), les streptocoques (16 %), les *Pseudomonas* et les entérobactéries [1].

L'objectif initial de l'antibiothérapie dans les kératites est l'éradication rapide des agents bactériens. Aucun agent antibiotique n'est actuellement efficace contre l'ensemble des bactéries responsables de kératite.

Nous rappelons dans cet article la place des collyres antibiotiques fortifiés au sein de l'arsenal thérapeutique à notre disposition, et les avantages mais également les limites de cette classe thérapeutique.

## PRÉPARATION

Les collyres antibiotiques fortifiés ne sont disponibles que dans certaines pharmacies hospitalières. En effet, la préparation de ces collyres obéit à une réglementation stricte. Les collyres pouvant être préparés en avance (afin de constituer des stocks, comme la vancomycine ou l'amphotéricine B) relèvent alors du statut de préparation hospitalière et doivent être déclarés à l'AFS-SAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) contrairement aux préparations magistrales de collyres (réalisées à la demande, sans stock).

La préparation de ces collyres n'est réalisée qu'en unité de production dans des sas de surpression sous flux laminaire (< 1 000 particules/m<sup>3</sup> d'air) et obéit aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments stériles (fig. 1). Le personnel préparant les collyres est en tenue stérile. La fabrication du

produit pharmaceutique nécessite également une fiche de fabrication pour la traçabilité de tous les matériels et matières premières utilisés lors de la fabrication, retraçant les différentes étapes de la préparation du collyre. Sur cette fiche de fabrication apparaissent l'étiquetage du produit, les résultats des contrôles microbiologiques, des contrôles de concentration (par la technique d'HPLC, chromatographie liquide haute performance), des contrôles physicochimiques (pH, osmolarité), le contrôle et l'intégrité du filtre (utilisé pour la préparation du produit), la fermeture et la couleur du flacon et un test de limpidité (fig. 2a).

Pour être toléré à la surface oculaire, un collyre antibiotique doit être stérile, isotonique aux larmes, exempt de particules traumatisantes, présenter un pH proche de la neutralité. Le collyre fortifié est habituellement préparé à partir d'un antibiotique commercialisé et disponible en poudre, lyophilisat ou solution injectable, puis dilué dans du sérum physiologique (NaCl 0,9 %), de l'eau pour préparations injectables, du BSS (*Balanced Salt Solution*) ou des larmes artificielles [2-4]. L'osmolarité de la solution est responsable du degré d'évaporation de la solution et de la tolé-

rance clinique du produit alors que le pH est associé à la stabilité de la solution, sa tolérance et son degré de pénétration tissulaire. Plusieurs études pharmacologiques ont rapporté les possibilités de conditionnement, la stabilité et le stockage des collyres fortifiés [5-7]. Il existe la possibilité de congeler les collyres fortifiés (pendant une période de 3 mois), facilitant ainsi la préparation (possibilité de fabriquer des collyres en plus grande quantité, contrôles de qualité facilités), le stockage des solutions et la délivrance en urgence des collyres fortifiés [8, 9]. Afin de simplifier le traitement, il a été également proposé de préparer des solutions fixes associant deux collyres fortifiés, comme vancomycine (50 mg/ml) + amikacine (20 mg/ml) [10].

## AVANTAGES

L'utilisation des collyres antibiotiques fortifiés présente deux avantages majeurs : la concentration de l'antibiotique est importante et le choix de l'antibiotique est complémentaire de celui proposé commercialement. Actuellement de nombreux collyres fortifiés peuvent être préparés ou commandés à une pharmacie hospitalière (tableau I).

La biodisponibilité de l'antibiotique au sein de la cornée peut être améliorée en augmentant la concentration de l'antibiotique instillé localement (obtenu par définition pour les collyres fortifiés), sa lipophilie, le nombre d'instillations et le temps de contact de l'antibiotique [11, 12]. La pénétration intracornéenne de l'antibiotique est facilitée par l'altération de l'épithélium cornéen (surtout pour les molécules hydrophiles) et l'existence d'une inflammation cornéenne [12, 13]. Une étude de référence rapporte les caractéristiques pharmacologiques d'un collyre fortifié à base de tobramycine [14] sur la cornée saine de lapin, puis sur un modèle de kératite à *Pseudomonas aeruginosa*



**Figure 1** : Salle de classe B : zone de fabrication des préparations stériles de collyres fortifiés.

**Tableau I**

Concentrations et péremptions des principaux collyres antibiotiques fortifiés.

Antibiotiques	Dilution	Solvant	Péremption
Amikacine	25-50 mg/ml	NaCl 0,9 %	7 jours
Bacitracine	5 000 UI/ml	NaCl 0,9 %	20 jours 15 jours après ouverture
Cefazoline C1G	50 mg/ml	NaCl 0,9 %	3 jours
Ceftazidime C3G	12,5-20 mg/ml	NaCl 0,9 %	7 jours
Cefotaxime	50 mg/ml	BSS	7 jours
Colimycine	125 000 UI/mL	NaCl 0,9 %	3 jours
Gentamicine	15 mg/ml	NaCl 0,9 %	31 jours 15 jours après ouverture
Imipenem	2-5 mg/ml	NaCl 0,9 %	4 jours
Pipéracilline	20 mg/ml	NaCl 0,9 %	7 jours
Tobramycine	20 mg/ml	NaCl 0,9 %	3 jours
Ticarilline	6 mg/ml	NaCl 0,9 %	28 jours 15 jours après ouverture
Vancomycine	25-50 mg/ml	BSS	30 jours 15 jours après ouverture

chez le rat. Cette étude montre clairement que la concentration dans le film lacrymal et dans le stroma cornéen augmente en fonction de la concentration du collyre. Cette augmentation de concentration intrastriculaire n'est cependant pas proportionnelle [4, 14]. Alors que l'atteinte cornéenne épithéliale augmente l'efficacité de la tobramycine à concentration commerciale, celle-ci ne semble pas affecter l'efficacité de la tobramycine fortifiée dans un modèle de kératite à *P. aeruginosa* [15].

## INCONVÉNIENTS

L'utilisation des collyres renforcés est rendue difficile du fait de la préparation hospitalière du collyre et de sa péremption souvent rapide. Le collyre antibiotique fortifié est conservé à 4 °C pendant plusieurs jours. Il est nécessaire d'éviter la contamination bactérienne du flacon. L'utilisation des collyres dans un contexte d'urgence rend indispensable la réalisation de stock.

La stabilité minimale des collyres renforcés est d'une semaine [3] et varie selon l'antibiotique utilisé (tableau I).

Les effets secondaires oculaires sont principalement liés à la toxicité sur la surface oculaire : le retard de cicatrisation (aminosides, kanamycine, vancomycine) [16-18], la toxicité épithéliale cornéenne (aminosides) [17, 18], la nécrose conjonctivale (aminosides) [19], la réaction allergique [20], et de rares cas de sténose canaliculaire [21]. L'association des collyres fortifiés tobramycine + céfazoline induit principalement des sensations de brûlures (13,4 % des cas) [22, 23] et un prurit oculaire (2,4 %) [22]. Les collyres les mieux tolérés sont ceux à base de ceftazidime [24, 25] et de céfazoline [18].

La cicatrisation cornéenne épithéliale peut être retardée par l'utilisation de collyres fortifiés, comme cela a été démontré dans des modèles de kératite infectieuse chez le rat [14]. La réduction du taux de cicatrisation est respectivement de l'ordre de 12 à 21 % avec le collyre fortifié de tobramycine 1 % et 4 %.

## APPORT POUR LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE — INDICATIONS

### Indications

L'indication du traitement par collyres antibiotiques fortifiés dépend de la gravité de la kératite. Ces collyres sont ainsi habituellement prescrits si la lésion a un diamètre de plus de 3 mm et/ou est située dans un diamètre de 3 mm autour de l'axe optique, si la lésion infiltre plus de 50 % du stroma, s'il existe une inflammation de chambre antérieure, une sclérite et/ou une endophtalmie associée. En cas d'antibiothérapie efficace (par exemple monothérapie commercialisée), la progression de la kératite est normalement stoppée en 48 à 72 heures. La réponse clinique dépend du germe responsable, de la durée de l'infection avant traitement, de la réponse de l'hôte et des antécédents du patient. En cas d'absence de réponse thérapeutique ou d'aggravation, l'utilisation de collyres fortifiés après prélèvement cornéen est recommandée.

Les collyres fortifiés peuvent être également utilisés comme traitement adjuvant dans l'endophtalmie aiguë [26, 27], étant donné le passage de l'antibiotique en chambre antérieure [14, 28], avec persistance de l'antibiotique en chambre antérieure jusqu'à 3 heures après l'instillation. Ceci a été particulièrement démontré pour la tobramycine [14, 28].

Sa prescription nécessite préalablement un prélèvement cornéen (par grattage cornéen) dont le résultat permet le cas échéant une adaptation thérapeutique. L'administration de collyres est habituellement réalisée sous la forme d'une bithérapie ou trithérapie, synergique, à large spectre, avec des instillations répétées : dose de charge toutes 30 minutes les premières heures d'hospitalisation, puis toutes les heures les 24 premières heures. Il faut respecter un délai de 5 minutes entre chaque instillation

<b>C.H.I.O.D.E.S. QUINZE-VINGTS</b> Service pharmacie 28 rue de Charleville 75012 PARIS Tél : 01.46.02.95.04 ou 06.35.00.19.37 Entre 9h et 17h du lundi au vendredi.	
<b>Collyre de Gentamicine à 15 mg/ml.</b> <b>Fabrication : 1908 Lot : 00003324</b> Demande du : 13/07/2006 traitée par :	
<b>Qté. (demandé/réalisé) : 10/10</b> <b>Péréemption 12/08/2006 à 16:59</b>	
Mode opératoire effectué par	le 13/07/2006 à 11:12
Méthode effectuée par	le 13/07/2006 à 11:18
Méthodes premières effectuées par	le 13/07/2006 à 11:22
Conditionnement effectué par	le 13/07/2006 à 11:51
Etiquetage effectué par	le 13/07/2006 à 11:51
Echantillonnage effectué par	le 13/07/2006 à 11:51
Mise en questionnaire effectué par	le 13/07/2006 à 11:51
Contrôle effectué par	le 13/07/2006 à 17:22
Contrôle final effectué par	le 13/07/2006 à 18:52

<b>Dispositif</b>	
Seringue stérile à tubercule	Qté : 4
Lot : 00003971 NM RW : 0000038 Péréemption : 04/02/2010	
Seringue stérile LUER-LOCK® de 20 mL	Qté : 2
Lot : 00002005 NM RW : 0000204 Péréemption : 01/09/2010	
Seringue stérile LUER-LOCK® de 20 mL	Qté : 2
Lot : 00002073 NM RW : 0000249 Péréemption : 01/02/2010	
Flacon en verre de type II stérile 15 mL	Qté : 10
Lot : 00003247 FRANCE EMBALLAGE RW : 12100 Péréemption : 03/02/2006	
Aiguille hypodermique stérile	Qté : 4
Lot : 00002070 NM RW : 0000230 Péréemption : 01/01/2011	
Comprimés sans liaison stériles ventral de 1	Qté : 3
Lot : 00002727 PÉTRIA RW : 0000418 Péréemption : 01/02/2011	
Filtre microporeux 0,2 µm	Qté : 2
Lot : 00003331 SANITARGIS RW : 0000387 Péréemption : 01/05/2009	
Tétra stérile centrop STD cristal 7000	Qté : 10
Lot : 00002749 SOPAC RW : 02 / 11 Péréemption : 01/09/2007	
Tube à échantillon + bouchons stériles	Qté : 2
Lot : 00002957 FISCHER BACHILDICK RW : 4901 Péréemption : 09/09/2006	
Galets à usage unique stériles	Qté : 1
Lot : 00003336 ANGETE L RW : 001205566 Péréemption : 01/08/2011	

<b>Composition</b>	
Gentafline 60 mg/mL	Qté : 30,00 mL
Lot : 00002895 PANPHARMA RW : 5004 Péréemption : 01/01/2008, 00003004 PANPHARMA RW : 50421 Péréemption : 02/10/2008	
Chlorure de sodium 0,9%	Qté : 65,32 mL
Lot : 00003291 AQUETTANT RW : 4104562 Péréemption : 03/11/2010	

<b>Libération</b>	
Fabrication acceptée par	le 13/07/2006

**Figure 2a :** Fiche de contrôle de fabrication : exemple d'un collyre de gentamicine à 15 mg/ml, illustrant la complexité de la préparation des collyres stériles antibiotiques renforcés. (a) Fiche de fabrication (traçabilité des différents composants et du matériel nécessaire à la production du collyre).

de collyre. Dans un modèle animal, il a été suggéré que l'instillation de collyres fortifiés toutes les 30 minutes est aussi efficace que celle réalisée toutes les 15 minutes [29]. Le choix des antibiotiques obéit aux mêmes règles que les collyres antibiotiques classiques, tenant compte de la flore microbienne incriminée dans les kératites in-

fectieuses, du germe retrouvé en cultures microbiologiques et des données épidémiologiques concernant les résistances acquises aux antibiotiques.

Les aminosides (amikacine, tobramycine, gentamicine) sont des antibiotiques polyosidiques agissant sur de nombreux métabolismes cellulaires, dont la synthèse

des protéines (inhibition de la synthèse des protéines bactériennes en agissant sur la transcription ribosomale). Ils pénètrent dans le cytoplasme par un mécanisme actif (système de transporteurs d'électrons et ATP) ; cette entrée par processus actif n'existerait pas chez les anaérobies qui sont résistants naturellement. Les aminosides sont des inhibiteurs de la traduction par fixation irréversible sur le ribosome 30S (sur la protéine S12 pour la streptomycine). Les aminosides sont bactéricides pour les aérobies à Gram- et les cocci Gram+, exceptés les streptocoques. Le collyre fortifié de tobramycine (13,6 mg/ml) n'est cependant pas efficace contre les souches de staphylocoques méthicilline-résistante [30]. La gentamicine était initialement la molécule de choix contre *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter* et autres bactéries à Gram-. Cependant, avec le développement de résistance de *Pseudomonas* à la gentamicine, ce dernier antibiotique peut être remplacé par la tobramycine [31], la ceftazidime [25] ou l'imipénem [32].

La bacitracine agit sur la synthèse de la paroi bactérienne et est efficace contre les bactéries à Gram+ et certains cocci Gram- tels que *Neisseria*.

Parmi les bêta-lactamines, nous retrouvons essentiellement les pénicillines (pénicilline, carboxy-pénicilline), les pénèmes (carbapénèmes) et les céphèmes (céphalosporines). Ces antibiotiques se fixent sur des protéines membranaires, les protéines de liaison aux pénicillines (PLP). Ces protéines sont des enzymes catalysant les liaisons entre chaînes peptidiques dans la paroi ou assurant le remaniement de ces chaînons. Les PLP essentielles sont capables de réactions de transpeptidation et de transglycosylation. Les pénicillines fortifiées sont actives contre les cocci Gram + comme *S. aureus* et *S. pneumoniae*, mais le développement de résistance (25-30 %) [33] fait préférer l'utilisation de céphalosporines de seconde génération. La carboxy-

Préparation n° : 1908

Lot n° : .....

CONTRÔLE DE FABRICATION			
Collyre de gentamicine à 15 mg/ml			
CRITÈRES	EXIGENCES	RÉSULTATS	CONFORMITÉ
Étiquetage	Étiquette Liste I	<input checked="" type="checkbox"/> Liste I <input type="checkbox"/> Liste II <input type="checkbox"/> Sans liste <input type="checkbox"/> Supplément	<input type="checkbox"/> Conforme <input checked="" type="checkbox"/> Non conforme
	Forme : collyre	<input checked="" type="checkbox"/> Collyre <input type="checkbox"/> Solution aqueuse <input type="checkbox"/> Solution borée <input type="checkbox"/> Injection intravéineuse	<input type="checkbox"/> Conforme <input checked="" type="checkbox"/> Non conforme
Osmolarité	[ 228 ; 238 ]	225	<input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme
pH	[ 3,95 ; 4,12 ]	4,07	<input type="checkbox"/> Conforme <input checked="" type="checkbox"/> Non conforme
Intégrité du filtre	[ 3,2 ; 3,3 ]	3,2	<input type="checkbox"/> Conforme
		3,3	<input checked="" type="checkbox"/> Non conforme
Contrôle du filtre	Nombre de filtre(s) utilisé(s) ?	2	<input type="checkbox"/> Conforme <input checked="" type="checkbox"/> Non conforme
	Référence du filtre : 16634	<input checked="" type="checkbox"/> 16634 <input type="checkbox"/> 16632 <input type="checkbox"/> 17764 <input type="checkbox"/> Santiflor 380 <input type="checkbox"/> Midisol 2900 <input type="checkbox"/> Santiflor F20	
Fermeture du flacon	Tétra	<input checked="" type="checkbox"/> Tétra <input type="checkbox"/> Bouchon <input type="checkbox"/> Capsule + bouchon <input type="checkbox"/> Inaccessible à contrôle	<input type="checkbox"/> Conforme <input checked="" type="checkbox"/> Non conforme
Couleur du flacon	Blanc	<input checked="" type="checkbox"/> Blanc <input type="checkbox"/> Brun <input type="checkbox"/> Inaccessible à contrôle	<input type="checkbox"/> Conforme <input checked="" type="checkbox"/> Non conforme
Test de limpidité	Limpide	<input type="checkbox"/> Limpide <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/> Inaccessible à contrôle	<input type="checkbox"/> Conforme <input checked="" type="checkbox"/> Non conforme
Delta de pression entre chaque classe	Entre B et C : 15 Pa	17	<input type="checkbox"/> Conforme <input checked="" type="checkbox"/> Non conforme
	Entre C et B : 15 Pa	21	
	Entre B et A : 15 Pa	22	
Commentaires			
Contrôle par : 13/07/2006 à 18 02			
C.JULIO DES GINCE-VHOTS - SERVICE PHARMACIE			

**Figure 2b** : Fiche de contrôle de fabrication : exemple d'un collyre de gentamicine à 15 mg/ml, illustrant la complexité de la préparation des collyres stériles antibiotiques renforcés. (b) Fiche de contrôle.

pénicilline (ticarcilline) est active contre les bactéries à Gram<sup>-</sup>, les cocci et bacilles Gram<sup>+</sup>. Les céphalosporines (comme la céfazoline) sont actives contre les cocci Gram<sup>+</sup> et les bacilles Gram<sup>+</sup>, et utilisables chez les patients présentant une allergie à la pénicilline.

La ceftazidime est une céphalosporine de 3<sup>e</sup> génération, bactéricide, hautement résistante aux

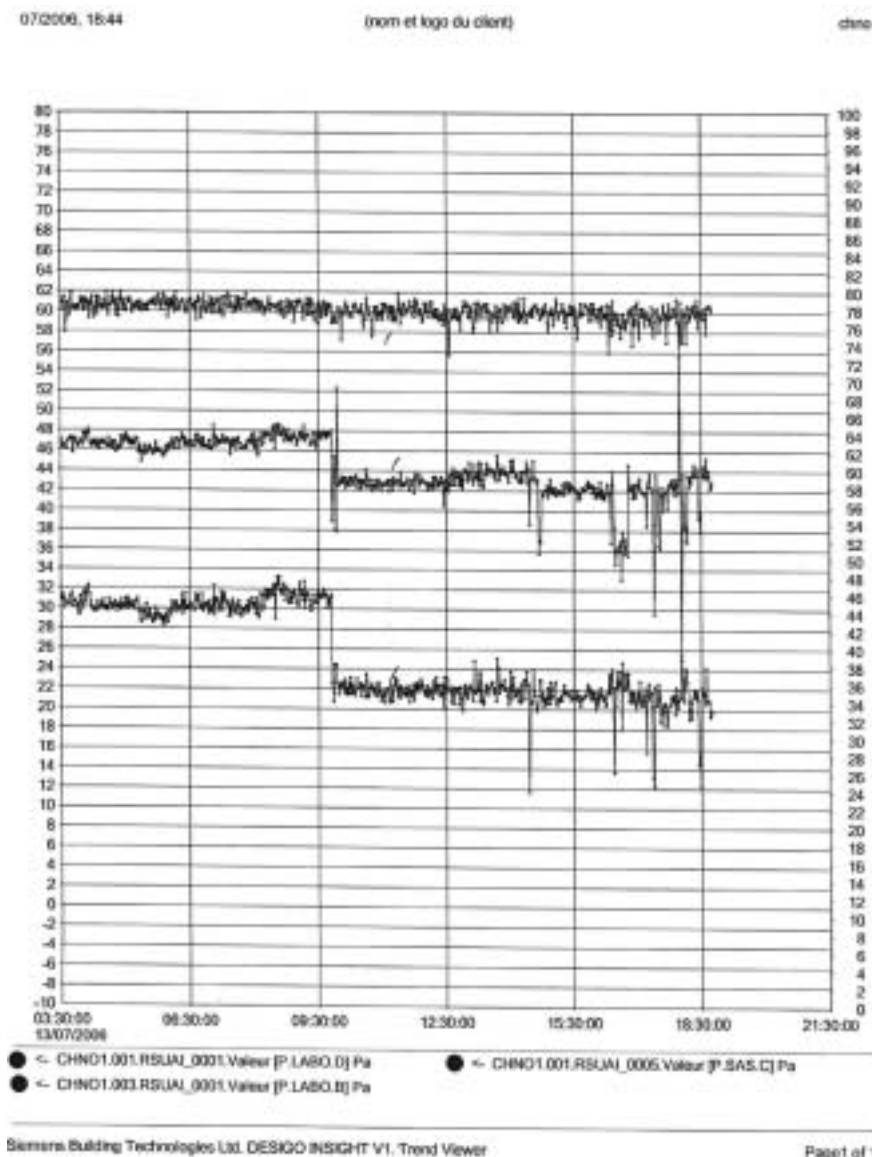
$\beta$ -lactamases, possédant un spectre antibactérien large, incluant les bactéries Gram<sup>-</sup>, notamment *P. aeruginosa* [24, 25]. La ceftazidime agit en interférant avec la synthèse de la paroi bactérienne. L'effet synergique avec les aminosides s'expliquerait par l'augmentation de la pénétration intrabactérienne des aminosides suite à la destruction de la paroi bactérienne. L'imipénème, un carbapé-

nème possédant une bactéricidie très rapide en raison de son mode d'action (fixation sur la PLP2 avec une grande affinité), est actif contre les bactéries Gram<sup>+</sup>, tels que *P. aeruginosa* [32].

Les glycopeptides (comme la vancomycine), dont les cibles sont l'undécaprényl-phosphate transporteur transmembranaire des pré-curseurs de la paroi, la chaîne de peptidoglycane en formation et les peptides de la paroi non encore couplés, sont efficaces contre les germes Gram<sup>+</sup> (notamment les staphylocoques) et les cocci Gram<sup>-</sup>. La vancomycine est l'antibiotique de choix pour les infections liées aux staphylocoques résistants (notamment les *S. aureus* méthicilline résistants).

L'association triméthoprime (16 mg/ml) et sulphaméthoxazole (80 mg/ml) est un traitement efficace contre *Nocardia* [34]. Ils agissent sur la voie de synthèse de l'acide folique qui est un cofacteur de la synthèse des acides nucléiques. Les deux produits agissent sur des réactions différentes ce qui explique leur action synergique. L'action est retardée (il faut que la cellule épuise ses réserves) et bactériostatique.

Les associations d'antibiotiques fortifiés suivantes sont classiquement employées : trithérapie (ticarcilline + gentamicine + vancomycine) ou bithérapie (ticarcilline ou céfazoline + tobramycine) [1, 35-37]. L'association d'un antibiotique fortifié (comme la céphazoline) peut se faire avec un collyre non fortifié, notamment une fluoroquinolone. L'association aminoside et ceftazidime est particulièrement adaptée pour le traitement des kératites à *P. aeruginosa*. Cette association est synergique ou additive pour 58 à 68 % des souches de *P. aeruginosa* [24, 38], étant donné les mécanismes d'action différents des deux antibiotiques. L'association gentamicine et vancomycine est adaptée pour le traitement des kératites à *S. pneumoniae* résistantes aux pénicillines [39]. L'association gatifloxacine 0,3 %



**Figure 2c** : Fiche de contrôle de fabrication : exemple d'un collyre de gentamicine à 15 mg/ml, illustrant la complexité de la préparation des collyres stériles antibiotiques renforcés. (c) Contrôle de concentration (technique HPLC, chromatographie liquide haute performance).

(non disponible actuellement en France), amikacine en collyre renforcé (50 mg/ml) et clarithromycine (10 mg/ml), l'association amikacine renforcée et ciprofloxacine ou l'association amikacine renforcée et clarithromycine sont actives contre *Mycobacterium chelonae* [40], responsable de kératite rare, mais grave, après LASIK.

Les collyres renforcés de fluoroquinolones ne sont pas actuellement

disponibles. La congélation de collyres renforcés de péfloxacin ne semble pas altérer la stabilité physicochimique et bactériologique de la préparation [9]. L'évaluation clinique de ces collyres n'est pas rapportée dans la littérature.

### Efficacité des collyres renforcés

L'efficacité des collyres renforcés pour le traitement de kératites

bactériennes sévères a été rapportée dans de nombreuses publications, notamment l'association aminoside (pour couvrir les bactéries Gram-) et céphalosporine (pour couvrir les cocci Gram+) [35-37]. Une étude récente montre que l'association céfuroxime 5 % et gentamicine 1,5 % est efficace *in vitro* contre 98 % des bactéries isolées de kératites [36]. Plus récemment, l'association de collyres renforcés a été comparée à l'utilisation de fluoroquinolones, comme l'ofloxacine [20, 23, 41] ou la ciprofloxacine [22].

La première étude randomisée comparant les collyres renforcés aux fluoroquinolones sur une population importante de patients est celle du groupe d'étude des kératites bactériennes (*Bacterial Keratitis Study Research Group*) publiée en 1995 [23]. Cette étude a inclus 248 patients et a montré qu'il existait une efficacité identique des collyres renforcés (tobramycine + céfazoline) à celle de l'ofloxacine. Après 28 jours de traitement, près de 90 % des patients étaient guéris. Sur 324 patients, randomisés en deux groupes ciprofloxacine versus collyres renforcés (tobramycine + céfazoline) [22], l'efficacité des collyres renforcés est similaire à celle de la ciprofloxacine seule, avec un temps moyen de guérison de 14 jours et un succès thérapeutique estimé entre 86 et 91 %. La troisième grande étude concerne 122 patients, randomisés en deux groupes ofloxacine versus collyres renforcés (gentamicine + céfuroxime). Cette étude montre également une efficacité similaire entre les deux groupes, de l'ordre de 65 % après 14 jours de traitement [20]. Une étude randomisée plus récente, mais plus limitée, a confirmé l'efficacité similaire de l'ofloxacine comparativement à l'association tobramycine + céfazoline [41]. Après ajustement statistique prenant en compte les principaux facteurs pronostiques (âge, taille de la kératite, profondeur de l'infiltrat stromal et inflammation de chambre antérieure), ces trois études montrent ainsi que

l'efficacité des collyres fortifiés en bithérapie est similaire à celle des fluoroquinolones en monothérapie pour les kératites de sévérité moyenne. Cependant, comme toute étude clinique, il existe des biais liés à l'inclusion des patients (patients ne nécessitant pas d'antibiothérapie systémique [22], sévérité de la kératite). La plupart des études concernent des kératites dont la surface et/ou l'atteinte en profondeur est modeste pour un nombre important de patients [20, 22, 23, 41]. Il n'est donc pas possible de connaître précisément l'efficacité relative des collyres fortifiés ou des collyres commercialisés pour le sous-groupe de kératite sévère. Par ailleurs, les études ne sont pas nécessairement comparables entre elles car les populations étudiées diffèrent par les caractéristiques cliniques des kératites et les germes impliqués. Dans la majorité des études, l'objectif est la cicatrisation de l'épithélium cornéen. L'objectif du traitement antibiotique est cependant de stériliser la cornée et non nécessairement d'aboutir à la cicatrisation épithéliale ou la réduction de l'inflammation [42]. Le fait d'utiliser ce critère de jugement peut ainsi conduire à une surestimation des échecs, notamment dans le groupe des patients traités par collyres fortifiés [43]. Il est important également de noter que, contrairement à l'utilisation d'une bithérapie, voire d'une trithérapie, en collyres fortifiés, l'utilisation d'une fluoroquinolone ne permet pas de couvrir l'ensemble du spectre bactérien, notamment les entérocoques, certaines souches de *S. pneumoniae* et les bactéries anaérobies.

Les résistances acquises aux antibiotiques des germes responsables de kératite infectieuse évoluent. Ainsi actuellement cette résistance s'est développée pour *Pseudomonas aeruginosa* (aminosides, céphalosporines de première génération, fluoroquinolones), les staphylocoques (notamment le staphylocoque méticilline-résistant, pour les aminosides, les fluoroquinolones), *Strepto-*

*coccus pneumoniae* (pénicilline). L'augmentation croissante des résistances acquises pour les fluoroquinolones de 3<sup>e</sup> ou de 4<sup>e</sup> génération [44], notamment pour *Staphylococcus aureus* [45], *Pseudomonas* et *Acinetobacter* [46], laisse penser que l'utilisation de bi ou trithérapie antibiotiques fortifiée gardera une place intéressante dans les abcès de cornée graves.

Par ailleurs, pour la prescription de collyres antibiotiques, il est important de tenir compte des données épidémiologiques locales (près de son lieu d'exercice) puisque l'écologie bactérienne et l'expression des résistances varient en fonction des régions du globe [47]. L'existence d'une résistance acquise aux antibiotiques est susceptible de modifier le traitement antibiotique (fortifié ou commercialisé) jusqu'à 40 % des cas [48]. Cependant, il faut garder également en mémoire que les résistances *in vitro* ne sont pas nécessairement corrélées à l'efficacité *in vivo*. Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) doivent être interprétées en fonction de la concentration réelle au sein de la cornée (les CMI sont calculées pour des concentrations plasmatiques d'antibiotiques). Ainsi, les collyres fortifiés permettent souvent d'obtenir des concentrations intratissulaires nettement supérieures aux CMI des bactéries incriminées [12]. Aussi, en fonction du mécanisme et du degré de la résistance, l'augmentation des concentrations intracornéennes d'antibiotiques peut permettre une efficacité clinique de l'antibiotique incriminé [47].

## CONCLUSION

Les collyres fortifiés gardent une place importante dans le traitement des kératites bactériennes graves. L'utilisation de ces collyres est intéressante car elle augmente très significativement les concentrations stromales cornéennes d'antibiotiques et l'association de deux

ou trois collyres antibiotiques fortifiés permet de couvrir un spectre bactérien très large. Leur préparation et délivrance ne sont réalisées qu'en milieu hospitalier.

**Remerciements :** Dr Hélène Nourry, Pharmacie du Centre Hospitalier des Quinze-Vingt, Paris.

## RÉFÉRENCES

1. Bourcier T, Chaumeil C, Borderie V, Laroche L. Infections cornéennes. Diagnostic et traitement. Paris : Elsevier ; 2004.
2. Bowe BE, Snyder JW, Eiferman RA. An in vitro study of the potency and stability of fortified ophthalmic antibiotic preparations. *Am J Ophthalmol*, 1991;111: 686-9.
3. Osborn E, Baum JL, Ernst C, Koch P. The stability of ten antibiotics in artificial tear solutions. *Am J Ophthalmol*, 1976;82: 775-80.
4. Benson H. Permeability of the cornea to topically applied drugs. *Arch Ophthalmol*, 1974;91:313-27.
5. Charlton JF, Dalla KP, Kniska A. Storage of extemporaneously prepared ophthalmic antimicrobial solutions. *Am J Health Syst Pharm*, 1998;55:463-6.
6. Fuhrman LC JR, Stroman RT. Stability of vancomycin in an extemporaneously compounded ophthalmic solution. *Am J Health Syst Pharm*, 1998;55:1386-8.
7. How TH, Loo WY, Yow KL, Lim LY, Chan EW, Ho PC, et al. Stability of cefazolin sodium eye drops. *J Clin Pharm Ther*, 1998;23:41-7.
8. 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;234:205-12.
9. Gellis C, Sautou-Miranda V, Arvouet A, Thibault M, Corny-Peccoux S, Chopineau J. Impact de la congélation sur la stabilité des collyres de péfloxacin à 40 mg/ml. *Journal de Pharmacie Clinique*, 1999;18:179-82.
10. Lin JM, Tsai YY, Fu YL. The fixed combination of fortified vancomycin and amikacin ophthalmic solution--VA solution: in vitro study of the potency and stability. *Cornea*, 2005;24:717-21.
11. Shell JW. Pharmacokinetics of topically applied ophthalmic drugs. *Surv Ophthalmol*, 1982;26:207-18.
12. Glasser DB, Gardner S, Ellis JG, Pettit TH. Loading doses and extended dosing intervals in topical gentamicin therapy. *Am J Ophthalmol*, 1985;99:329-32.
13. Robert PY, Adenis JP. Comparative review of topical ophthalmic antibacte-

- rial preparations. *Drugs*, 2001;61:175-85.
14. Gilbert ML, Wilhelmus KR, Osato MS. Comparative bioavailability and efficacy of fortified topical tobramycin. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1987;28:881-5.
  15. Davis SD, Sarff LD, Hyndiuk RA. Topical tobramycin therapy of experimental *Pseudomonas* keratitis: an evaluation of some factors that potentially enhance efficacy. *Arch Ophthalmol*, 1978;96:123-5.
  16. Lin CP, Boehnke M. Effect of fortified antibiotic solutions on corneal epithelial wound healing. *Cornea*, 2000;19:204-6.
  17. Petroustos G, Guimaraes R, Giraud J, Pouliquen Y. Antibiotics and corneal epithelial wound healing. *Arch Ophthalmol*, 1983;101:1775-8.
  18. Stern GA, Schemmer GB, Farber RD, Gorovoy MS. Effect of topical antibiotic solutions on corneal epithelial wound healing. *Arch Ophthalmol*, 1983;101:644-7.
  19. Davison CR, Tuft SJ, Dart JK. Conjunctival necrosis after administration of topical fortified aminoglycosides. *Am J Ophthalmol*, 1991;111:690-3.
  20. Ofloxacin monotherapy for the primary treatment of microbial keratitis: a double-masked, randomized, controlled trial with conventional dual therapy. The Ofloxacin Study Group. *Ophthalmology*, 1997;104:1902-9.
  21. Weston BC, Loveless JW. Canalicular stenosis due to topical use of fortified antibiotics. *Can J Ophthalmol*, 2000;35:334-5.
  22. Hyndiuk RA, Eiferman RA, Caldwell DR, Rosenwasser GO, Santos CI, Katz HR, et al. Comparison of ciprofloxacin ophthalmic solution 0.3% to fortified tobramycin-cefazolin in treating bacterial corneal ulcers. Ciprofloxacin Bacterial Keratitis Study Group. *Ophthalmology*, 1996;103:1854-62; [discussion 1862-3].
  23. O'Brien TP, Maguire MG, Fink NE, Alfonso E, McDonnell P. Efficacy of ofloxacin vs cefazolin and tobramycin in the therapy for bacterial keratitis. Report from the Bacterial Keratitis Study Research Group. *Arch Ophthalmol*, 1995;113:1257-65.
  24. Robinson A, Kremer I, Avisar R, Gatton D, Savir H, Yassur Y. The combination of topical ceftazidime and aminoglycosides in the treatment of refractory pseudomonal keratitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1999;237:177-80.
  25. Kremer I, Robinson A, Braffman M, Drucker M, Goldenfeld M, Samra Z, et al. The effect of topical ceftazidime on *Pseudomonas* keratitis in rabbits. *Cornea*, 1994;13:360-3.
  26. Lafontaine PO, Bron AM, Creuzot-Garcher C. Endophtalmie aiguë post-opératoire : étude prospective. Présentation clinique, prise en charge et facteurs pronostiques. *J Fr Ophthalmol*, 2005;28:135-48.
  27. Bron A. Traitement de l'endophtalmie aiguë après chirurgie de la cataracte. *J Fr Ophthalmol*, 1999;22:1076-83.
  28. Huerva V, Sinues B, del Buey MA, Cristobal JA, Minguez E, Lanuza J, et al. Levels of vancomycin in aqueous humor after topical eye drops administration. *J Ocul Pharmacol*, 1993;9:167-70.
  29. Davis SD, Sarff LD, Hyndiuk RA. Antibiotic therapy of experimental *Pseudomonas* keratitis in guinea pigs. *Arch Ophthalmol*, 1977;95:1638-43.
  30. Callegan MC, Engel LS, Hill JM, O'Callaghan RJ. Ciprofloxacin versus tobramycin for the treatment of staphylococcal keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1994;35:1033-7.
  31. Gelender H, Rettich C. Gentamicin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* corneal ulcers. *Cornea*, 1984;3:21-6.
  32. Sawusch MR, O'Brien TP, Valentine J, Dick JD, Gottsch JD. Topical imipenem therapy of aminoglycoside-resistant *Pseudomonas* keratitis in rabbits. *Am J Ophthalmol*, 1988;106:77-81.
  33. Hoban DJ, Doern GV, Fluit AC, Rousssel-Delvallez M, Jones RN. Worldwide prevalence of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis*, 2001;32(Suppl 2):S81-93.
  34. Donnenfeld ED, Cohen EJ, Barza M, Baum J. Treatment of *Nocardia* keratitis with topical trimethoprim-sulfamethoxazole. *Am J Ophthalmol*, 1985;99:601-2.
  35. Ly CN, Pham JN, Badenoch PR, Bell SM, Hawkins G, Rafferty DL, et al. Bacteria commonly isolated from keratitis specimens retain antibiotic susceptibility to fluoroquinolones and gentamicin plus cephalothin. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2006;34:44-50.
  36. Tuft SJ, Matheson M. In vitro antibiotic resistance in bacterial keratitis in London. *Br J Ophthalmol*, 2000;84:687-91.
  37. McLeod SD, LaBree LD, Tayyanipour R, Flowers CW, Lee PP, McDonnell PJ. The importance of initial management in the treatment of severe infectious corneal ulcers. *Ophthalmology*, 1995;102:1943-8.
  38. Helm CJ, Holland GN, Webster RG JR, Maloney RK, Mondino BJ. Combination intravenous ceftazidime and aminoglycosides in the treatment of pseudomonal scleritis. *Ophthalmology*, 1997;104:838-43.
  39. 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;39:2012-7.
  40. Hyon JY, Joo MJ, Hose S, Sinha D, Dick JD, O'Brien TP. Comparative efficacy of topical gatifloxacin with ciprofloxacin, amikacin, and clarithromycin in the treatment of experimental *Mycobacterium chelonae* keratitis. *Arch Ophthalmol*, 2004;122:1166-9.
  41. Panda A, Ahuja R, Sastry SS. Comparison of topical 0.3% ofloxacin with fortified tobramycin plus cefazolin in the treatment of bacterial keratitis. *Eye*, 1999;13(Pt 6):744-7.
  42. Allan BD, Dart JK. Strategies for the management of microbial keratitis. *Br J Ophthalmol*, 1995;79:777-86.
  43. Mills R. Microbial keratitis: what's the preferred initial therapy? View 1: corneal scraping and combination antibiotic therapy is indicated. *Br J Ophthalmol*, 2003;87:1167-9.
  44. Alexandrakis G, Alfonso EC, Miller D. Shifting trends in bacterial keratitis in south Florida and emerging resistance to fluoroquinolones. *Ophthalmology*, 2000;107:1497-502.
  45. Goldstein MH, Kowalski RP, Gordon YJ. Emerging fluoroquinolone resistance in bacterial keratitis: a 5-year review. *Ophthalmology*, 1999;106:1313-8.
  46. Knauf HP, Silvany R, Southern PM JR, Risser RC, Wilson SE. Susceptibility of corneal and conjunctival pathogens to ciprofloxacin. *Cornea*, 1996;15:66-71.
  47. O'Brien TP. Management of bacterial keratitis: beyond exorcism towards consideration of organism and host factors. *Eye*, 2003;17:957-74.
  48. Tuft SJ. Suppurative keratitis. *Br J Ophthalmol*, 2003;87:127.