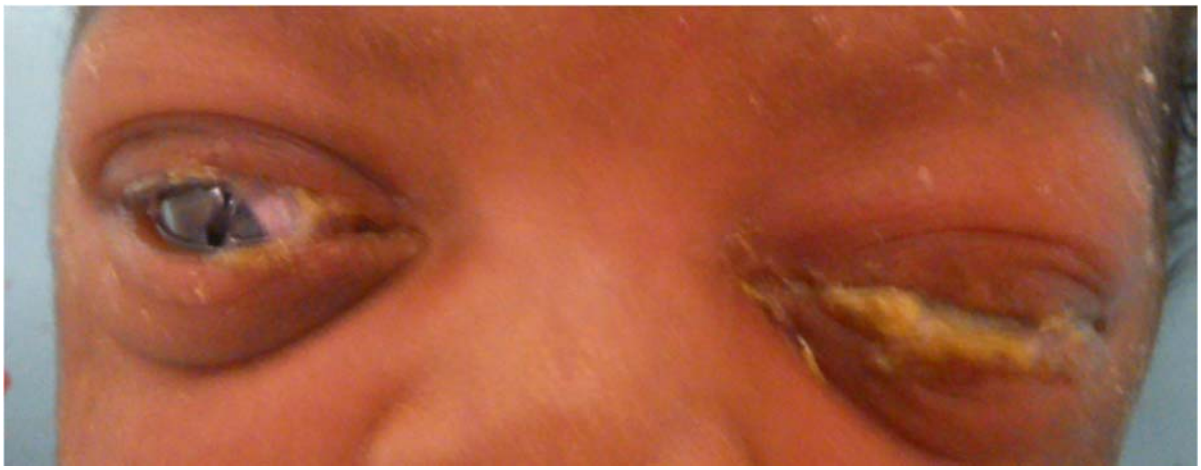
COLLYRES EN NÉONATOLOGIE

Dr Hocine BOUAMARI
HFME CHLS Néonatologie
Journée Prévention du risque infectieux
CPIAS 14-11-2019

Introduction

- **Conjonctivites néonatales**
- **Collyres antibiotiques et Collyres fortifiés**
- **Pharmacologie**
- **Prophylaxie Recommandations**: **ANSM**

La conjonctivite



Hyperhémie conjonctivale (rougeur de la conjonctive), chémosis (conjonctive hypertrophiée) et œdème des paupières

La conjonctivite

- Néonatale < J28, Prélèvement bactério++
- Etiologie **bactérienne**, spécifique
  - **Chlamydia** Trachomatis, **S epidermidis**, **Gonocoque**
  - **S. aureus** 44%,,**Strepto. viridans** 22%, **S epidermidis** 16%,
  - E coli in 9%, **H influenzae** 1%, **Strepto.pneumoniae** 2% (*Normann)*
- *Etiologie **virale** :*
  - ***HERPES 2, ADENOVIRUS,***
  - ***coxsackievirus***
- **Facteurs de risque: Nné ← IST**, +/- RPM
  - Risque de **cécité**
  - complications **extra oculaires** (sepsis , arthrite, pneumopathies)

Les conjonctivites bactériennes

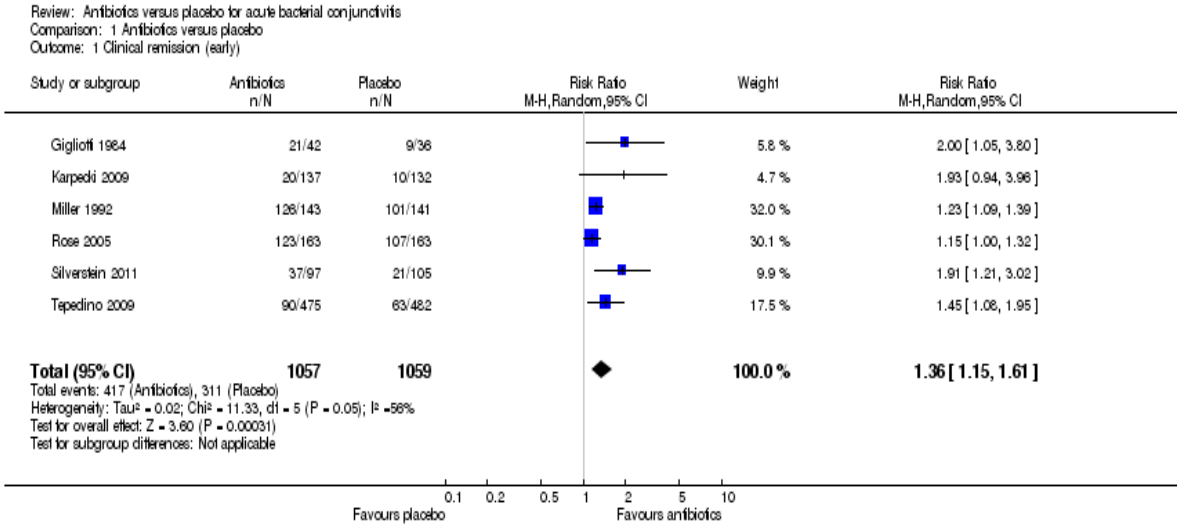
- **Gonocoque**: 0,4/ 1 000 naissances
- HOSPITALISATION, lavages fréquents, larmes artificielles
- Collyres quinolones,
- **CEFOTAXIME** : 100mg/kg IV dose unique

- **Chlamydia trachomatis**: 1,1 à 1,4 /1 000 naissances
- PCR, grattage de cellules épithéliales
- Collyres macrolides Azithromycine1.5% ou quinolones

-**Ethylsuccinate d'érythromycine** 12,5 mg/kg **peros** /6 h pendant 2 semaines ou CEFOTAXIME

-**Azithromycine** 20 mg/kg **peros** 1 fois/jour 3 jours

Les conjonctivites bactériennes



Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis Clinical remission (early) Cochrane Systematic Review - Intervention Version published: 12 September 2012

Les conjonctivites virales

- **HSV:**

✓Local: Ganciclovir pommade(**Virgan**) ou trifluorotinidine (**Virophta**)

✓ voie IV ou Per Os: Aciclovir (**Zovirax**) , Valaciclovir (**Zelitrex**). 5 à 15 mg/kg/jour 3 fois /jour.

- **Adénovirus:**

✓Antiseptiques locaux à la phase aiguë**,+/-** antiviraux topiques (**Virgan**).

o **Les collyres corticoïdes** soulagent phase aiguë, contrôle des infiltrats cornéens, mais dépendance et retard de cicatrisation

o **ciclosporine 2 % :** opacités séquellaires**.**

Les Collyres

- **Aminosides (gentamicine, tobramycine**):

➢ actifs in vitro sur Neisseria gonorrhoeae, mais pas sur Chlamydia trachomatis.

- **Ampicilline**: plus disponible
- **Tétracyclines :**

➢ actives in vitro sur les 2 espèces ciblées,

➢ résistances plasmidiques et chromosomiques **gonocoques**.

➢ ***AMM*** spécialités ophtalmiques >8 ans (dyschromie dentaire).

Les Collyres

- **Ciprofloxacine CILOXAN** multi dose actif in vitro **gonocoque**, mais résistance de haut niveau (40 % en France).
- **Macrolides :**
  - **érythromycine**: aucune spécialité ophtalmologique disponible actuellement en France.
  - **azithromycine: Azyter® unidose**
  - active in vitro sur les 2 espèces, unidose
  - AMM <1 an mais pas destiné à la prophylaxie.
  - apparition résistances acquises de haut niveau ,nord de l'Europe.(1)
- **Picloxydine VITABACT 0,05%** unidose (antiseptique):
  - pas d'étude spécifique activité **gonocoque.**

Les Collyres

- **Povidone iodée (antiseptique):diluée 1,5%**

✓solution pour irrigation oculaire en récipient **uni dose**, mais grande contenance (20 ml et 50 ml).
✓**active in vitro** sur les 2 espèces,
✓L'**AMM** = antisepsie préopératoire **en chirurgie ophtalmique**, ne doit jamais être utilisée en collyre **contre-indication chez le nouveau-né**

- **Rifamycine**:
  - active in vitro sur les 2 espèces ciblées,
  - **AMM** traitement curatif des conjonctivites, kératites et ulcères cornéens
  - pas de contre-indication chez le nouveau-né
  - **expérience clinique** de cette utilisation prophylactique
  - profil de sécurité en administration topique
  - Mais uniquement en **multi-doses.**

Effets secondaires

- **QUINOLONES**: amertume, dépôts cristallisation
- **RIFAMPICINE**: Sulfites Asthme ou anaphylaxie,
- **POVIDONE-IODINE 1,25%:** TSH et iodurie normales
- **TETRACYCLINES**: pas de dyschromie dentaire
- **ERYTHROMYCINE**: sténose du Pylore
- **GENTAMICINE**: conjonctivites pseudomembraneuses, sténoses canaliculaires

Effets secondaires

- **Corticoïdes collyres**:

- CI si pas de diagnostic étiologique
- **< 7 jours**
- Hypertension oculaire
- Kératite superficielle
- Cataracte

Collyres Fortifiés

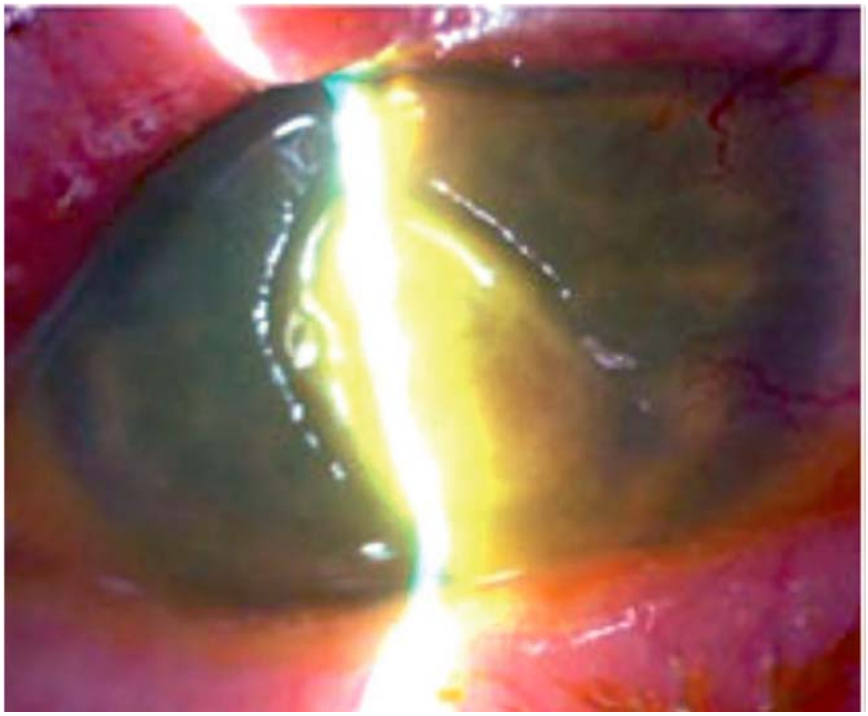
- **kératites bactériennes**
  (90 %) : Staphylocoques (26-60 %), Streptocoques (16 %), Pseudomonas et Entérobactéries
- **Concentration** supérieure à celle des collyres
- statut de **préparation hospitalière**
- **Osmolarité** → degré d'évaporation et tolérance oculaire
- **pH** → stabilité, tolérance, degré de pénétration

- **La pénétration intra cornéenne** facilitée par **l'altération de l'épithélium cornéen** et **inflammation cornéenne**

Collyres Fortifiés

- **Indications:**
- progression de la kératite > 48 à 72 heures
- Traitement adjuvant **endophtalmie aiguë**
- **Persistance** de l'antibiotique chambre antérieure 3h.
- bithérapie ou trithérapie, synergique, à large spectre,
- **Instillations répétées** : dose de charge / 30 minutes les premières heures puis toutes les heures < H24
- **Effets secondaires** :
- retard de cicatrisation (aminosides,kanamycine,vancomycine)
- toxicité épithéliale cornéenne(aminosides)
- nécrose conjonctivale (aminosides) ,
- réaction allergique , sténose canaliculaire

Perforation cornéenne secondaire à une kératoconjonctivite gonococcique



Collyres Fortifiés

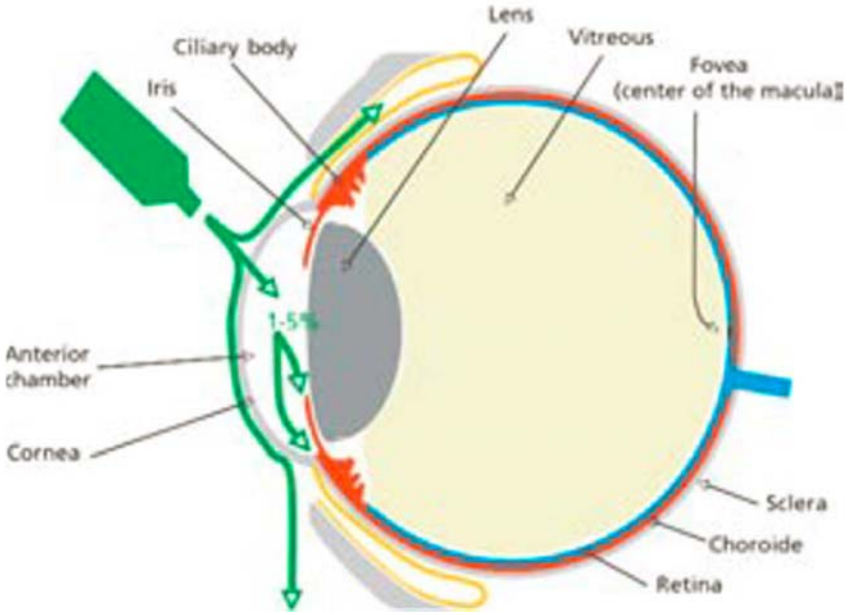
Fr. Ophtalmol., 2007; 30, 4, 423-430C. Chiquet, J.-P. Romanet

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
Ticarcilline	6 mg/ml	NaCl 0,9 %	28 jours 15 jours après ouverture
Vancomycine	25-50 mg/ml	BSS	30 jours 15 jours après ouverture

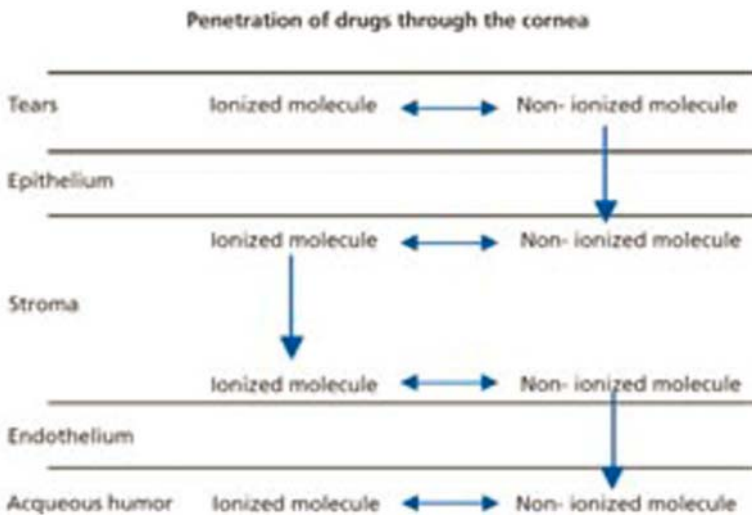
PHARMACOLOGIE

Presse Med 2005; 34: 589-95 Marc Labetoulle Systemic adverse effects of topical ocular treatments



PHARMACOLOGIE

Presse Med 2005; 34: 589-95 Marc Labetoulle Systemic adverse effects of topical ocular treatments



BIODISPONIBILITE

- **1-5%** du principe actif pénètre l'œil, film lacrymal, épithélium cornéen et la conjonctive, **80%** dans la circulation
- **Bactéricidie:** balance ionisée/non ionisée (**coefficient de dissociation**), AUC, CMAX et CMI
- **Pénétration** :
  - stimulation cornéenne par substances insolubles solides
  - Base salée ionisée qui bute sur l'épithélium cornéen
  - Poids moléculaire, Protéines de transport des larmes et l'évaporation
- **Pénétration**
  - Prodrogues, adjonction antiseptique, inflammation

Les conservateurs

- Indispensables formes **multidoses**, mais **toxiques**
- **Ammoniums quaternaires Chl de Benzalkonium** BAK ++
- **Dérivés organomercuriels**: Thiomersal (Interdits)
- **Aminidines**: chlorhexidine
- **Parabens**
- **Perborates de sodium:** GenAqua
- **Toxicité dose dépendante**, aigue et chronique
- Allergie, cytotoxiques, nécrose et apoptose, stress oxydatif, inflammation, genotoxique, néovascularisation, cicatrisation anormale
- Film lacrymal, Conjonctive ,cornée, trabeculum, cristallin, rétine

Les conservateurs

- RIFAMYCINE Collyre: Thiomersal
- CILOXAN: BAK +
- POVIDONE IODINE: nonoxynol
- TOBREX: BAK +
- BIOCIDAN: BAK+
- FUCITHALMIC: BAK +
- AZYTER: BAK-

PROPHYLAXIE
Recommandations ANSM (2010)

- **Pas de donnée pour recommander de mettre en œuvre une antibioprophylaxie conjonctivale néonatale systématique**.

- Par **mesure de précaution**, antibioprophylaxie

  antécédents et/ou de facteurs de risque d'Infections Sexuellement Transmissibles chez les parents(grossesses non ou mal suivies)

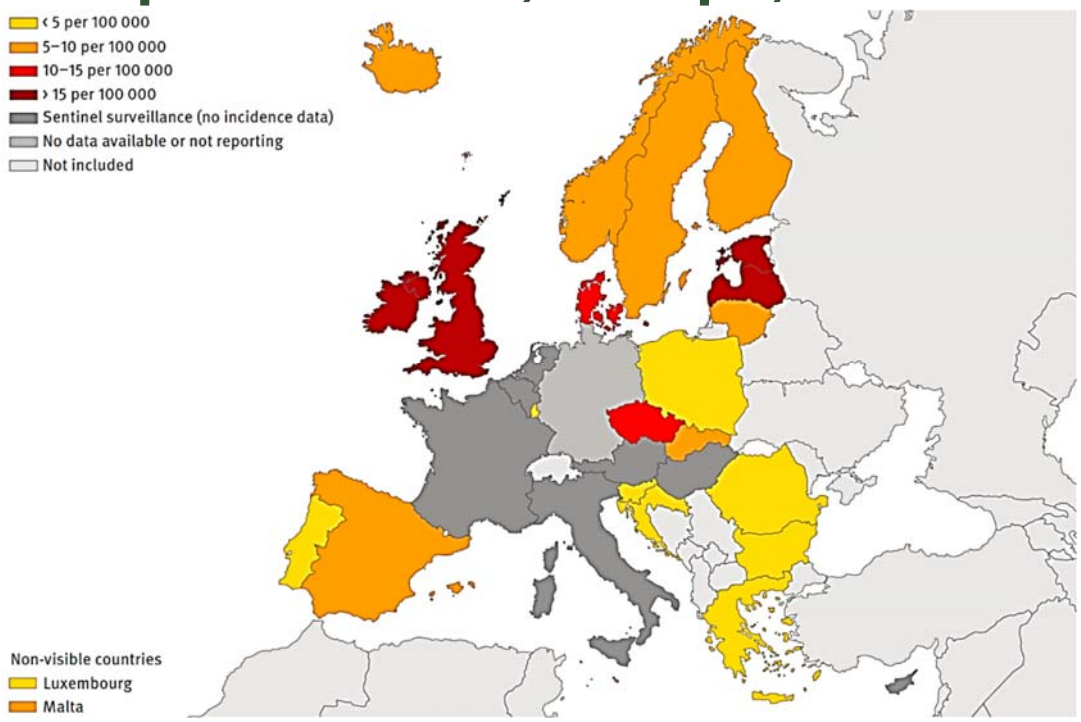
Enquête en France ANSM 2010

- **1/3** des 68 maternités interrogées ne pratique **pas d'antibioprophylaxie systématique;**
- Pour les 2/3 restants, lorsqu'une antibioprophylaxie est mise en œuvre, la **rifamycine** est la plus souvent utilisée.
- Les autres produits: la **ciprofloxacine, la gentamicine, la picloxydine et la tobramycine**.

Enquête en Europe ANSM 2010

- **1/3** des 22 pays ayant répondu, ne pratique **pas d'antibioprophylaxie systématique;**
- **4 pays**, antibioprophylaxie dans **certaines maternités ou en cas de facteurs de risque**;
- pour les autres pays, si antibioprophylaxie, **nitrate d'argent**
- Les autres produits **: ampicilline, ciprofloxacine, érythromycine, povidone iodée, tétracyclines et tobramycine.**

Gonococcies : Nombre de cas pour 100 000, Europe, 2012



PROPHYLAXIE

- **Etats Unis**, **l'U.S. Preventive Service Task Force**, Systématique → **erythromycine 0,5 %(**4)

- **Canada**, **dépistage de toutes les femmes** pour N. Gonorrheae et C. Trachomatis début de grossesse et 3e trimestre chez les femmes « à risque » ou lors de l'accouchement

- NN une **injection unique de ceftriaxone** (25 a` 50 mg/kg) ou **cefotaxime** (100 mg/kg) en plus de la prophylaxie topique: **Erythromycine**

PROPHYLAXIE

- **Nitrate d'argent 1 %:** gonocoque Chlamydia Trachomatis
- **Erythromycine 0,5 % :** Taux d'échec le plus faible

  Efficacité sur le C. Trachomatis Pas de conjonctivite chimique

  Emergence de souches résistantes

  motilité intestinale, entraınant une émission précoce du méconium
- **Povidone-iodine 1,5 %:**

  Large spectre antimicrobien (bactérien, mycosique et viral [dont HSV et VIH]) Aucune résistance

  Teinte de la conjonctive durant quelques minutes = indicateur de bonne application Faible cout Effet antiseptique

- **Acide fusidique :FUCITHALMIC :**gonocoque Chlamydia Trachomatis

  Faible risque d'emergence de résistance Longue demi-vie sans effets secondaire En cours d'évaluation

CONCLUSION

- Collyres indispensables en curatif
- En complément d'un traitement PO ou IV
- Réévaluation de la prophylaxie
- Pharmacocinétique et biodisponibilité spécifique
- Effets secondaires locaux et systémiques
- Conservateurs formes multidoses

MERCI

Bibliographie

- *1-Évaluation de l'efficacité d'un collyre azithromycine 1,5 % versus tobramycine 0,3 % sur les signes cliniques de la conjonctivite bactérienne purulente - 14/04/10Doi : 10.1016/j.jfo.2010.01.005 P.-Y. Robert □ , T. Bourcier, A. Meddeb-Ouertani, M. Khairallah, K. Zaghloul, A. Amraoui, Y. Bhagat, M. Pop, I. Cochereau*
- *2-EFFECT OF TOPICAL 1.25% POVIDONE-IODINE EYEDROPS USED FOR PROPHYLAXIS OF OPHTHALMIA NEONATORUM ON RENAL IODINEEXCRETION AND THYROID-STIMULATING HORMONE LEVEL RALPH RICHTER, MD, HARALD BELOW, PHD, INGRID KADOW, MD, AXEL KRAMER, MD, CORNELIA MÜLLER, PHD, AND CHRISTOPH FUSCH, MD*
- *3-S. Triboleta,*, P. Gillardb, A. Lefe`vrea, V. RigocGonococcal ophthalmia neonatorum: Clinical illustration,prevention, and future prospects Archives de Pediatrie 2016;23:297-3000929-693X/*
- *4-Ocular Prophylaxis for Gonococcal Ophthalmia Neonatorum: Reaffirmation Recommendation Statement the American Family Physician Web site at www.aafp.org/afp. Copyright © 2012 American Academy of Family Physicians*
- *5-Topical antibiotics for acute bacterial conjunctivitis: Cochrane systematic review and meta-analysis updateAziz Sheikh and Brian Hurwitz*
- *British Journal of General Practice 2005; 55 (521): 962-964.*
- *5-Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitisAziz SheikhBrian HurwitzConstant Paul van SchayckSusannah McLeanUlugbek Nurmatov Cochrane Systematic Review - Intervention Version published: 12 September 2012*
- *6-Antibiotics for trachomaCochrane Systematic Review - Intervention Version published: 26 September 2019Jennifer R EvansAnthony W SolomonRahul KumarÁngela PerezBalendra P SinghRajat Mohan SrivastavaEmma Harding-Esch*
- *7-Particularités des conjonctivitesinfectieuses de l'enfant A. SAUER, T. BOURCIER,C. SPEEG-SCHATZ réalités pédiatriques # 171_Juin 2012*
- *C. Dageville*
- *Recent publications:*
- *8 Is prophylaxis against ophthalmia neonatorum justified in French maternity wards?*
- *Dageville, C.Archives de Pediatrie • 1 February 2015*
- *Journal français d'ophtalmologie (2010)33, 505—524D. VaedeC. BaudouinPreservatives in eye drops: Toward awareness of their toxicity*