

## ANNEXE

### COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

**Rapport d'évaluation des spécialités ophtalmiques associant un corticoïde à un(des) antibiotique(s)**

***Ce rapport d'évaluation est une vision synthétique du travail de réévaluation. Il est complété des avis par spécialités.***

*phosphate de dexaméthasone, sulfate de néomycine*  
**CHIBRO-CADRON, collyre**

*dexaméthasone, framycétine*  
**FRAKIDEX, collyre en solution**

*dexaméthasone, sulfate de néomycine, sulfate de polymyxine B*  
**MAXIDROL, collyre et pommade ophtalmique**

*dexaméthasone, oxytétracycline*  
**STERDEX, pommade ophtalmique en récipient unidose**

*dexaméthasone, tobramycine*  
**TOBRADEX, collyre en suspension et génériques**

**Réévaluation**

Indications concernées	<p>Traitement local anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil (collyres et pommades ophtalmiques) et de ses annexes (pommades ophtalmiques) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dans les suites de la chirurgie ophtalmologique</li> <li>- des infections dues à des germes sensibles à l'antibiotique concerné avec composante inflammatoire.</li> </ul> <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.</p>
SMR	<p>Le service médical rendu par ces spécialités reste MODERE dans le traitement local anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil (collyres et pommades ophtalmiques) et de ses annexes (pommades ophtalmiques) dans les suites de la chirurgie ophtalmologique.</p> <p>Dans le traitement local anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil, le service médical rendu devient :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- FAIBLE dans les infections à composante inflammatoire à l'exclusion des conjonctivites infectieuses,</li> <li>- INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations incluant les conjonctivites infectieuses.</li> </ul>
ASMR	Sans objet
ISP	<p>Ensemble des spécialités :</p> <p>Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact sur la santé publique.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p><u>Chirurgie oculaire :</u>  Les spécialités ophtalmiques associant un corticoïde à un ou plusieurs antibiotiques sont des traitements de première intention dans la prise en charge précoce des complications infectieuses et inflammatoires dans les suites de la chirurgie ophtalmologique. Leur prescription doit être limitée à la durée de traitement par l'antibiotique (soit 8 à 10 jours, jusqu'à fermeture des incisions).</p> <p><u>Infections oculaires à composante inflammatoire :</u>  Dans le traitement local anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil et de ses annexes, les spécialités ophtalmiques associant un corticoïde à un ou plusieurs antibiotiques sont des traitements de 2<sup>ième</sup> intention dans les infections à composante inflammatoire à l'exclusion des conjonctivites infectieuses, à réserver aux formes très inflammatoires. Leur prescription doit être limitée à la durée de traitement par l'antibiotique (soit 8 jours au maximum).</p> <p>Dans les autres situations incluant les conjonctivites infectieuses, ces spécialités n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique.</p>

## Table des matières

01	Synthèse générale .....	5
<b>01.1</b>	Contexte & introduction.....	5
<b>01.2</b>	Principaux résultats de la réévaluation.....	5
<b>01.3</b>	Place de ces médicaments dans la stratégie thérapeutique.....	6
1.3.1	Dans la chirurgie oculaire .....	6
1.3.2	Dans les infections oculaires.....	6
<b>01.4</b>	Recommandations de la Commission de la Transparence.....	6
02	Contexte et objet de la réévaluation .....	7
<b>02.1</b>	Contexte réglementaire.....	7
<b>02.2</b>	Historique et contexte de la réévaluation .....	7
03	Medicaments reevalués.....	8
<b>03.1</b>	Rappel des précédentes évaluations .....	9
3.1.1	CHIBRO-CADRON (dexaméthasone, néomycine).....	9
3.1.2	FRAKIDEX (dexaméthasone, framycétine).....	10
3.1.1	MAXIDROL (dexaméthasone, néomycine, polymyxine B) .....	12
3.1.2	STERDEX (dexaméthasone, oxytétracycline).....	12
3.1.3	TOBRADEX (dexaméthasone, tobramycine) .....	13
<b>03.2</b>	Besoin médical .....	14
3.2.1	Chirurgie oculaire.....	14
3.2.2	Infections oculaires à composante inflammatoire.....	16
04	Comparateurs cliniquement pertinents .....	19
<b>04.1</b>	Médicaments .....	19
<b>04.2</b>	Comparateurs non médicamenteux .....	21
05	Données cliniques d'efficacité .....	22
<b>05.1</b>	CHIBRO-CADRON (dexaméthasone, néomycine).....	22
<b>05.2</b>	FRAKIDEX (dexaméthasone, framycétine).....	22
<b>05.3</b>	MAXIDROL (dexaméthasone, néomycine, polymyxine B) .....	22
<b>05.4</b>	STERDEX (dexaméthasone, oxytétracycline).....	22
<b>05.5</b>	TOBRADEX (dexaméthasone, tobramycine) .....	22
5.5.1	Rappel des données précédemment examinées .....	22
5.5.2	Autres données anciennes .....	23
5.5.3	Nouvelles données depuis le précédent avis (09/03/2011) .....	24
06	Données de tolérance .....	25
<b>06.1</b>	Risques liés à la présence du corticoïde .....	25
<b>06.2</b>	Risques liés à la présence de l'antibiotique.....	26
<b>06.3</b>	Risques liés à l'administration conjointe d'un corticoïde et d'un antibiotique .....	26
<b>06.4</b>	Risque spécifique lié à la présence de phosphate (phosphate de dexaméthasone dans CHIBRO-CADRON) .....	26
<b>06.5</b>	Données de pharmacovigilance.....	27

07	Résumé & discussion.....	27
08	Place dans la stratégie thérapeutique.....	29
	<b>08.1</b> Chirurgie oculaire.....	29
	<b>08.2</b> Infections oculaires.....	30
	<b>08.3</b> Résistance aux antibiotiques.....	32
	<b>08.4</b> Conclusion sur la place des associations fixes dans la stratégie thérapeutique à l'issue de la réévaluation.....	32
	8.4.1 Dans la chirurgie oculaire.....	32
	8.4.2 Dans les infections oculaires.....	33
09	Données d'utilisation.....	33
010	Conclusions de la Commission.....	34
	<b>010.1</b> Synthèse des données disponibles.....	34
	<b>010.2</b> Conclusion.....	36
	10.2.1 Dans la chirurgie oculaire.....	36
	10.2.2 Dans les infections oculaires à composante inflammatoire.....	36
011	Informations administratives et réglementaires.....	37

# 01 SYNTHÈSE GÉNÉRALE

---

## 01.1 Contexte & introduction

En 2016 la Commission de la Transparence a souhaité réévaluer le service médical rendu de l'ensemble des spécialités ophtalmiques associant un corticoïde à un(des) antibiotique(s) dans leurs deux indications actuellement validées par l'AMM, à savoir le traitement local anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil (collyres et pommades ophtalmiques) et de ses annexes (pommades ophtalmiques) :

- dans les suites de la chirurgie ophtalmologique et,
- des infections dues à des germes sensibles à l'antibiotique concerné avec composante inflammatoire.

Cette réévaluation a été motivée par les interrogations de la Commission d'une part sur l'intérêt clinique d'associer un antibiotique à un corticoïde dans le cadre des indications visées par l'AMM de ces médicaments, d'autre part sur les situations cliniques précises dans lesquelles la prescription de ces associations pourrait être justifiée et enfin, sur l'intérêt de disposer d'associations fixes corticoïde + antibiotique(s) par rapport à l'association libre de ces principes actifs.

## 01.2 Principaux résultats de la réévaluation

Concernant l'efficacité, aucune donnée clinique ne permet d'étayer l'efficacité des associations :

- phosphate de dexaméthasone, sulfate de néomycine (CHIBRO-CADRON)
- dexaméthasone, framycétine (FRAKIDEX)
- dexaméthasone, oxytétracycline (STERDEX).

L'association dexaméthasone/tobramycine (TOBRADEX) a démontré son efficacité par rapport à la tobramycine seule dans le cadre de la chirurgie de la cataracte. En revanche, elle n'a pas démontré sa supériorité par rapport à l'absence de traitement dans le cadre de la chirurgie du strabisme. Par ailleurs, aucune différence significative n'a été mise en évidence versus une autre association corticoïde antibiotique, MAXIDROL (dexaméthasone, néomycine, polymyxine B).

Dans le traitement des infections à composante inflammatoire, les résultats des 2 études fournies ayant comparé l'association dexaméthasone/tobramycine (TOBRADEX) à un antibiotique seul ont été contradictoires. La supériorité de l'association a été démontrée versus l'azithromycine sur le score de symptômes oculaires chez des patients ayant une blépharite/blépharoconjonctivite mais pas versus tobramycine seule chez des patients ayant un chalazion. Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec précaution dans la mesure où ces études n'étaient pas réalisées en double aveugle.

Concernant la tolérance, les associations fixes corticoïde + antibiotique(s) en collyre et pommade ophtalmique comportent des risques importants liés, d'une part, à la présence du corticoïde, en particulier en cas d'utilisation prolongée (hypertension oculaire et/ou glaucome avec lésion du nerf optique et une cataracte, et risques systémiques y compris les risques systémiques liés à l'utilisation prolongée des corticoïdes topiques en lien avec la grossesse et l'allaitement) et d'autre part, à la présence de l'antibiotique (réactions d'hypersensibilité aux aminosides topiques, locales ou généralisées, risque de sensibilité croisée aux autres aminosides). Il existe également des risques potentiels de neurotoxicité, d'ototoxicité et néphrotoxicité tels qu'observés avec les aminosides par voie systémique et de résistance aux antibiotiques en cas d'administration prolongée, notamment une résistance fongique. Toutefois, l'incidence de ces effets indésirables reste faible avec ces spécialités.

## 01.3 Place de ces médicaments dans la stratégie thérapeutique

Après examen des données cliniques de la littérature selon leur niveau de preuve et prises en compte de l'avis des experts, la Commission a estimé que :

### 1.3.1 Dans la chirurgie oculaire

Compte tenu des données disponibles et de la stratégie thérapeutique validée, une association ophtalmique corticoïde + antibiotique sous forme fixe peut avoir un intérêt dans le traitement de première intention des réactions inflammatoires oculaires consécutives à l'acte chirurgical et dans le but de prévenir les complications infectieuses oculaires post-opératoires. Toutefois, les durées de traitement étant différentes pour les corticoïdes (traitement de plusieurs semaines avec décroissance des doses après 15 jours de traitement) et les antibiotiques (jusqu'à fermeture des incisions, soit 8 à 10 jours au maximum) et en raison du risque d'antibiorésistance, ces associations n'ont d'intérêt que sur la période de traitement de l'antibiotique, soit 8 à 10 jours au maximum.

**Par conséquent, les associations fixes ophtalmiques corticoïde + antibiotique(s) sont des traitements de première intention dans la prise en charge précoce des complications infectieuses et inflammatoires dans les suites de la chirurgie oculaire. Bien que le risque d'antibiorésistance soit faible avec les collyres antibiotiques, le bon usage des antibiotiques impose de restreindre leur utilisation. Par conséquent, leur prescription doit être limitée à la durée de traitement antibiotique (soit 8 à 10 jours, jusqu'à fermeture des incisions).**

### 1.3.2 Dans les infections oculaires

Dans le cadre du traitement anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil au cours des infections oculaires à composante inflammatoire, les données fournies pour ces associations ne permettent pas d'étayer l'intérêt des spécialités ophtalmiques corticoïde + antibiotique(s) dans ces affections. Toutefois, selon l'avis des experts, l'association d'un corticoïde topique à un antibiotique topique pourrait avoir un intérêt dans de rares situations en cas de réaction inflammatoire importante lors d'une blépharite, d'un chalazion, d'un orgelet ou d'un abcès de la cornée.

Plus spécifiquement, en cas d'abcès de la cornée, une association corticoïde + antibiotique(s) pourra être administrée une fois obtenu le contrôle de l'infection (sur un temps très court). En cas d'orgelet, ce type d'association sera réservée aux formes récidivantes très inflammatoires.

Les conjonctivites infectieuses sont le plus souvent d'origine virale et bénignes, se guérissant spontanément avec un lavage oculaire. Le traitement antibiotique est réservé aux formes sévères de conjonctivite infectieuse et l'association d'un corticoïde n'est pas justifiée.

**Par conséquent, les associations fixes ophtalmiques corticoïde + antibiotique(s) sont des traitements de 2<sup>ème</sup> intention dans les infections à composante inflammatoire de l'œil et de ses annexes à l'exclusion des conjonctivites infectieuses, et sont à réserver aux formes très inflammatoires. Leur prescription doit être limitée à la durée du traitement antibiotique (soit 8 jours au maximum).**

**Dans les autres situations incluant les conjonctivites infectieuses, ces spécialités n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique.**

## 01.4 Recommandations de la Commission de la Transparence

### ► Chirurgie oculaire

Le service médical rendu par ces spécialités reste modéré dans le traitement local anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil dans les suites de la chirurgie ophtalmologique.

### ► Infections oculaires à composante inflammatoire

Dans le traitement local anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil, le service médical rendu devient :

- faible dans les infections à composante inflammatoire à l'exclusion des conjonctivites infectieuses,
- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations incluant les conjonctivites infectieuses.

## 02 CONTEXTE ET OBJET DE LA REEVALUATION

---

### 02.1 Contexte réglementaire

La Commission de la Transparence (CT) de la HAS évalue les médicaments ayant obtenu leur autorisation de mise sur le marché (AMM) lorsque le laboratoire qui les commercialise souhaite obtenir leur inscription sur la liste des médicaments remboursables (articles L.162-17 du code de la sécurité sociale et L.5123-2 du code de la santé publique) ou après saisine.

La CT est une instance scientifique composée de médecins, de pharmaciens et de spécialistes en méthodologie et en épidémiologie.

Elle a pour missions :

- de donner un avis aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale sur le bien-fondé de la prise en charge des médicaments par la sécurité sociale et/ou pour leur utilisation à l'hôpital, notamment au vu de leur service médical rendu (SMR) ainsi que de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) qu'ils sont susceptibles d'apporter par rapport aux traitements déjà disponibles ;
- de contribuer au bon usage du médicament en publiant une information scientifique pertinente et indépendante sur les médicaments.

Ces missions sont définies dans le code de la sécurité sociale, en particulier aux articles R.163-2 à R.163-21, L.161-37, L. 161-39 et L. 161-41.

Selon les articles L. 162-17, L. 161-37, L.161-39, L. 161-41, L. 161-44, R. 163-2 à R. 163-21, R.161-71, R. 161-76, R. 161-85 de la sécurité sociale et L. 5123-2 et L. 5123-3 de la santé publique, les avis de la CT précisent le service médical rendu et l'amélioration du service médical rendu par les médicaments.

Cette évaluation est réalisée sur la base d'une analyse critique des données scientifiques disponibles selon les bases de la médecine fondée sur les preuves (*Evidence Based Medicine*) et l'avis d'experts, conformément aux indications et posologies de l'Autorisation de Mise sur le Marché.

### 02.2 Historique et contexte de la réévaluation

En 2016, la Commission de la Transparence a souhaité réévaluer le service médical rendu de l'ensemble des spécialités ophtalmiques associant un corticoïde à un (des) antibiotiques dans leurs deux indications actuellement validées par l'AMM à savoir le traitement local anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil collyres et pommades ophtalmiques) et de ses annexes (pommades ophtalmiques) :

- dans les suites de la chirurgie ophtalmologique et,
- des infections dues à des germes sensibles à l'antibiotique concerné avec composante inflammatoire.

Cette réévaluation a été motivée par les interrogations de la Commission d'une part sur l'intérêt clinique d'associer un antibiotique à un corticoïde dans le cadre des indications visées par l'AMM de ces médicaments, d'autre part sur les situations cliniques précises dans lesquelles la prescription de ces associations pourrait être justifiée et enfin, sur l'intérêt de disposer d'associations fixes antibiotique(s) + corticoïde par rapport à l'association libre de ces principes actifs.

Afin de procéder à cette réévaluation, il a été demandé aux laboratoires de fournir l'ensemble des données cliniques disponibles y compris les données initiales, démontrant l'intérêt de ces associations fixes pour les patients et la collectivité, permettant ainsi de réévaluer leur SMR.

Seules des données ont été fournies pour STERDEX (dexaméthasone, oxytétracycline) et TOBRADEX (dexaméthasone, tobramycine) ont été fournies.

## 03 MEDICAMENTS REEVALUÉS

Les spécialités ophtalmiques associant un corticoïde à un(des) antibiotique(s) faisant l'objet de la réévaluation figurent dans le Tableau 1.

Ces spécialités comportent toutes de la dexaméthasone comme composante corticoïde de l'association. Il s'agit pour la plupart de spécialités anciennes ayant eu une première autorisation dans les années 60-70, validée par la suite dans les années 90 :

- CHIBRO-CADRON (dexaméthasone, néomycine), collyre
- MAXIDROL (dexaméthasone, néomycine, polymyxine B), collyre et pommade ophtalmique
- STERDEX (dexaméthasone, oxytétracycline), pommade ophtalmique en récipient unidose.

Deux spécialités plus récentes ont obtenu une AMM en 1997 :

- FRAKIDEX (dexaméthasone, framycétine) collyre
- TOBRADEX (dexaméthasone, tobramycine), collyre en suspension.

**Tableau 1 : Spécialités ophtalmiques associant un corticoïde à un(des) antibiotique(s) faisant l'objet de la réévaluation**

Spécialité Laboratoire	DCI	Indications
<b>CHIBRO-CADRON,</b> collyre  <i>Théa France</i>	phosphate de dexaméthasone,  sulfate de néomycine	Traitement local anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil : - dans les suites de la chirurgie ophtalmologique - des infections dues à des germes sensibles à la néomycine avec composante inflammatoire. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.
<b>FRAKIDEX,</b> collyre en solution et pommade ophtalmique  <i>Chauvin</i>	dexaméthasone,  framycétine	Traitement local anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil : - dans les suites de la chirurgie ophtalmologique - des infections dues à des germes sensibles à la framycétine avec composante inflammatoire. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.
<b>MAXIDROL,</b> collyre et pommade ophtalmique  <i>Novartis Pharma S.A.S.</i>	dexaméthasone,  sulfate de néomycine, sulfate de polymyxine B	<u>Collyre</u> : Traitement local anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil : - dans les suites de la chirurgie ophtalmologique, - des infections dues à des germes sensibles à la néomycine et à la polymyxine B avec composante inflammatoire. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.  <u>Pommade</u> : Traitement local anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil et de ses annexes : - dans les suites de la chirurgie ophtalmique, - des infections dues à des germes sensibles à la néomycine et à la polymyxine B avec composante inflammatoire. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

<b>STERDEX</b> , pommade ophtalmique en récipient unidose  <i>Théa France</i>	dexaméthasone,  oxytétracycline	Traitement local anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil et de ses annexes : - dans les suites de la chirurgie ophtalmologique - des infections dues à des germes sensibles à l'oxytétracycline avec composante inflammatoire. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.
<b>TOBRADEX</b> , collyre en suspension  <i>Novartis Pharma S.A.S.</i>	dexaméthasone,  tobramycine	Traitement local anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil chez les adultes et les enfants de plus de 2 ans : - dans les suites de la chirurgie ophtalmologique, - des infections dues à des germes sensibles à la tobramycine avec composante inflammatoire. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

Le Tableau 2 ci-après présente la synthèse des évaluations de de la Commission de la Transparence concernant les spécialités ophtalmiques associant un corticoïde à un(des) antibiotique(s).

**Tableau 2 : Synthèse des évaluations des spécialités ophtalmiques associant un corticoïde à un(des) antibiotique(s) faisant l'objet de la réévaluation**

NOM (DCI)	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge actuelle Oui/Non
<b>CHIBRO-CADRON</b> (phosphate de dexaméthasone, sulfate de néomycine)	04/12/2012 (renouvellement de l'inscription)	Modéré	Sans objet	Oui
<b>FRAKIDEX</b> (framycétine, dexméthasone)	11/05/2016 (renouvellement de l'inscription)	Modéré	Sans objet	Oui
<b>MAXIDROL</b> (néomycine, polymyxine B, dexaméthasone)	21/09/2011 (renouvellement de l'inscription)	Modéré	Sans objet	Oui
<b>STERDEX</b> (dexaméthasone, oxytétracycline)	05/10/2011 (renouvellement de l'inscription)	Modéré	Sans objet	Oui
<b>TOBRADEX</b> (tobramycine, dexméthasone)	09/03/2011 (renouvellement de l'inscription)	Modéré	Sans objet	Oui

## 03.1 Rappel des précédentes évaluations

### 3.1.1 CHIBRO-CADRON (dexaméthasone, néomycine)

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	21/02/2001 (réévaluation)
<b>Indication</b>	Uvéites, sclérites, épisclérites, conjonctivites et kératites interstitielles.
<b>SMR</b> (libellé)	L'affection concernée par cette spécialité se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie. Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif et préventif. Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est moyen. Cette spécialité est un médicament de première intention. Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses à cette spécialité. Niveau de service médical rendu pour cette spécialité : <b>modéré</b>

<b>ASMR</b> (libellé)	Sans objet.
<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	18/10/2006 (Renouvellement de l'inscription)
<b>Indication</b>	Traitement local anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dans les suites de la chirurgie ophtalmologique</li> <li>- Des infections dues à des germes sensibles à la néomycine avec composante inflammatoire.</li> </ul>
<b>SMR</b> (libellé)	Le service médical rendu par cette spécialité reste <b>modéré</b> dans les indications de l'AMM.
<b>ASMR</b> (libellé)	Sans objet.

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	04/01/2012 (Renouvellement de l'inscription)
<b>Indication</b>	Traitement local anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dans les suites de la chirurgie ophtalmologique</li> <li>- Des infections dues à des germes sensibles à la néomycine avec composante inflammatoire.</li> </ul>
<b>SMR</b> (libellé)	Les affections concernées par cette spécialité se caractérisent par une évolution vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie. Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif et préventif. Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen. Cette spécialité est un médicament de première intention. Il existe des alternatives médicamenteuses.  Le service médical rendu par cette spécialité reste <b>modéré</b> dans les indications de l'AMM.
<b>ASMR</b> (libellé)	Sans objet.

### 3.1.2 FRAKIDEX (dexaméthasone, framycétine)

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	21/02/2001 (réévaluation)
<b>Indication</b>	Uvéites, sclérites, épisclérites, conjonctivites, kératites interstitielles et inflammations et infections à germes sensibles des annexes telles que : conjonctivite, tarsite, bléphartie, orgelet, chalazion.
<b>SMR</b> (libellé)	L'affection concernée par cette spécialité se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie. Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif et préventif. Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est moyen. Cette spécialité est un médicament de première intention. Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses à cette spécialité. Niveau de service médical rendu pour cette spécialité : <b>modéré</b>
<b>ASMR</b> (libellé)	Sans objet.

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	18/10/2006 (Renouvellement de l'inscription)
<b>Indication</b>	Traitement local anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dans les suites de la chirurgie ophtalmologique</li> <li>- Des infections dues à des germes sensibles à la framycétine avec composante inflammatoire.</li> </ul>
<b>SMR</b> (libellé)	Le service médical rendu par cette spécialité reste <b>modéré</b> dans les indications de l'AMM.
<b>ASMR</b> (libellé)	Sans objet.

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	04/01/2012 (Renouvellement de l'inscription)
<b>Indication</b>	Traitement local anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dans les suites de la chirurgie ophtalmologique</li> <li>- Des infections dues à des germes sensibles à la framycétine avec composante inflammatoire.</li> </ul>
<b>SMR</b> (libellé)	Les affections concernées par cette spécialité se caractérisent par une évolution vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie. Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif et préventif. Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen. Cette spécialité est un médicament de première intention. Il existe des alternatives médicamenteuses.  Le service médical rendu par cette spécialité reste <b>modéré</b> dans les indications de l'AMM.
<b>ASMR</b> (libellé)	Sans objet.

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	11/05/2016 (Renouvellement de l'inscription)
<b>Indication</b>	Traitement local anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dans les suites de la chirurgie ophtalmologique</li> <li>- Des infections dues à des germes sensibles à la framycétine avec composante inflammatoire.</li> </ul>
<b>SMR</b> (libellé)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Les infections oculaires peuvent entraîner des complications infectieuses et dans certains cas des séquelles. La chirurgie de la cataracte peut se compliquer de façon imprévisible d'une infection intraoculaire dont la conséquence peut être la perte de la vision.</li> <li>▶ Il s'agit d'un traitement préventif des complications de la chirurgie de la cataracte et curatif des infections oculaires.</li> <li>▶ Le rapport efficacité / effets indésirables est moyen.</li> <li>▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.</li> <li>▶ Il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> intention.</li> </ul> <p>Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FRAKIDEX reste <b>modéré</b> dans les indications de l'AMM.</p> <p>La Commission précise que les spécialités qui dissocient les anti-inflammatoires et les antibiotiques topiques, et qui sont sans conservateurs, sont préférables car elles permettent d'adapter plus facilement le traitement.</p>
<b>ASMR</b> (libellé)	Sans objet.

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	06/02/2019 (inscription d'un nouveau conditionnement pour la présentation collyre)
<b>Indication</b>	Traitement local anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dans les suites de la chirurgie ophtalmologique</li> <li>- Des infections dues à des germes sensibles à la framycétine avec composante inflammatoire.</li> </ul>
<b>SMR</b> (libellé)	La Commission considère que le service médical rendu par la nouvelle présentation de FRAKIDEX est <b>modéré</b> dans les indications de l'AMM dans l'attente de la réévaluation de l'ensemble des collyres et pommades ophtalmiques associant un corticoïde à un antibiotique à la demande de la Commission.
<b>ASMR</b> (libellé)	Cette présentation est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations déjà inscrites.

### 3.1.1 MAXIDROL (dexaméthasone, néomycine, polymyxine B)

<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	21/02/2001 (réévaluation)
<b>Indication</b>	Traitement local anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil : - dans les suites de la chirurgie ophtalmologique, - des infections dues à des germes sensibles à la néomycine et à la polymyxine B avec composante inflammatoire.
<b>SMR (libellé)</b>	L'affection concernée par cette spécialité se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie. Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif et préventif. Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est moyen. Cette spécialité est un médicament de première intention. Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses à cette spécialité. Niveau de service médical rendu pour cette spécialité : <b>modéré</b>
<b>ASMR (libellé)</b>	Sans objet.

<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	18/10/2006 (Renouvellements de l'inscription)
<b>Indication</b>	Traitement local anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil : - Dans les suites de la chirurgie ophtalmologique - Des infections dues à des germes sensibles à la néomycine et à la polymyxine B avec composante inflammatoire.
<b>SMR (libellé)</b>	Le service médical rendu par cette spécialité reste <b>modéré</b> dans les indications de l'AMM.
<b>ASMR (libellé)</b>	Sans objet.

<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	21/09/2011 (Renouvellement de l'inscription)
<b>Indication</b>	Traitement local anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil : - Dans les suites de la chirurgie ophtalmologique - Des infections dues à des germes sensibles à la néomycine et à la polymyxine B avec composante inflammatoire.
<b>SMR (libellé)</b>	Les situations concernées par ces spécialités peuvent entraîner des complications infectieuses et dans certains cas des séquelles. Ces spécialités entrent dans le cadre de traitement curatif ou préventif. Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans leurs indications est moyen. Ces spécialités sont des médicaments de première intention. Il existe des alternatives thérapeutiques.  Le service médical rendu par ces spécialités reste <b>modéré</b> dans les indications de l'AMM.
<b>ASMR (libellé)</b>	Sans objet.

### 3.1.2 STERDEX (dexaméthasone, oxytétracycline)

<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	18/10/2006 (Renouvellements de l'inscription)
<b>Indication</b>	Traitement local anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil : - Dans les suites de la chirurgie ophtalmologique - Des infections dues à des germes sensibles à l'oxytétracycline avec composante inflammatoire.
<b>SMR (libellé)</b>	Le service médical rendu par cette spécialité reste <b>modéré</b> dans les indications de l'AMM.
<b>ASMR (libellé)</b>	Sans objet.

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	05/10/2011 (Renouvellement de l'inscription)
<b>Indication</b>	Traitement local anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dans les suites de la chirurgie ophtalmologique</li> <li>- Des infections dues à des germes sensibles à l'oxytétracycline avec composante inflammatoire.</li> </ul>
<b>SMR</b> (libellé)	Les situations concernées par cette spécialité peuvent entraîner des complications infectieuses et dans certains cas des séquelles. Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif ou préventif. Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans ses indications est moyen. Cette spécialité est un médicament de première intention. Il existe des alternatives thérapeutiques notamment les collyres ou pommades ophtalmiques associant un corticoïde et un antibiotique. Le service médical rendu par cette spécialité reste <b>modéré</b> dans les indications de l'AMM.
<b>ASMR</b> (libellé)	Sans objet.

### 3.1.3 TOBRADEX (dexaméthasone, tobramycine)

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	21/01/1998 (Inscription)
<b>Indication</b>	Traitement local anti-inflammatoire et anti-bactérien vis-à-vis des germes sensibles, après chirurgie de la cataracte.
<b>SMR</b> (libellé)	Les conséquences les plus à craindre d'une opération sont une inflammation non contrôlée et la survenue d'une infection oculaire difficile à traiter une fois installée. L'efficacité de TOBRADEX dans le traitement local anti-inflammatoire et anti-bactérien après chirurgie de la cataracte a été démontrée avec une bonne tolérance. Il existe des alternatives thérapeutiques. La place des associations dexaméthasone/aminoside est notable dans le traitement local anti-inflammatoire et anti-bactérien après chirurgie de la cataracte.
<b>ASMR</b> (libellé)	TOBRADEX apporte une amélioration du service médical rendu mineure, de niveau IV, en termes de meilleure tolérance potentielle, par rapport aux produits de la classe pharmaco-thérapeutique de référence dans le traitement local anti-inflammatoire et anti-bactérien de la chirurgie de la cataracte.

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	21/03/2001 (Renouvellements de l'inscription)
<b>Indication</b>	Traitement local anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dans les suites de la chirurgie ophtalmologique</li> <li>- Des infections dues à des germes sensibles à la tobramycine avec composante inflammatoire.</li> </ul>
<b>SMR</b> (libellé)	L'affection concernée par cette spécialité se caractérise par une évolution vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie. Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif et préventif. Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen. Cette spécialité est un médicament de première intention. Il existe des alternatives médicamenteuses. Le niveau de service médical rendu par cette spécialité est <b>modéré</b> .
<b>ASMR</b> (libellé)	Sans objet.

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	31/01/2007 (Renouvellements de l'inscription)
<b>Indication</b>	Traitement local anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dans les suites de la chirurgie ophtalmologique</li> </ul>

	- Des infections dues à des germes sensibles à la tobramycine avec composante inflammatoire.
<b>SMR</b> (libellé)	Le niveau de service médical rendu par cette spécialité est <b>modéré</b> .
<b>ASMR</b> (libellé)	Sans objet.

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	09/03/2011 (Renouvellement de l'inscription)
<b>Indication</b>	Traitement local anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dans les suites de la chirurgie ophtalmologique</li> <li>- Des infections dues à des germes sensibles à la tobramycine avec composante inflammatoire.</li> </ul>
<b>SMR</b> (libellé)	L'affection concernée par cette spécialité se caractérise par une évolution vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie. Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif et préventif. Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen. Cette spécialité est un médicament de première intention. Il existe des alternatives médicamenteuses.  Le niveau de service médical rendu par cette spécialité reste <b>modéré</b> .
<b>ASMR</b> (libellé)	Sans objet.

## 03.2 Besoin médical

### 3.2.1 Chirurgie oculaire

La chirurgie oculaire est très variée et peut concerner les différentes structures de l'oeil, cependant, la chirurgie de la cataracte est la plus pratiquée (830 000 actes en 2017<sup>1</sup>). La chirurgie oculaire peut avoir des complications précoces et tardives.

Parmi les complications précoces, on peut observer des infections oculaires (endophtalmie) et un syndrome inflammatoire toxique du segment antérieur (ou TASS). Le TASS ressemble à l'endophtalmie, il s'agit d'une réaction inflammatoire stérile grave survenant 12 à 72 h après l'opération, qui est due à l'utilisation de solutions contenant des substances toxiques non infectieuses durant l'intervention.

Parmi les complications tardives, on peut observer une endophtalmie et une réaction inflammatoire maculaire (oedème maculaire cystoïde)<sup>2</sup>. Lorsque l'endophtalmie est aiguë, elle se développe en 2 à 5 jours, la douleur est un symptôme important. Cependant, l'endophtalmie peut survenir jusqu'à 6 semaines après l'intervention chirurgicale<sup>2</sup>.

Les complications inflammatoires résultent du traumatisme engendré par l'acte chirurgical qui met en jeu une cascade inflammatoire par le biais de la voie de la cyclooxygénase (inhibée par les AINS et les corticoïdes) et celle de la lipooxygénase (inhibée par les corticoïdes)<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Organisation mondiale de la santé. Prévention de la cécité et des déficiences visuelles. Maladies oculaires prioritaires. Cataracte [En ligne]. Genève : OMS.

<http://www.who.int/blindness/causes/priority/fr/index1.html>

<sup>2</sup> Astbury N et Nyamai LA. Détection et prise en charge des complications de la chirurgie de la cataracte. RSOC 2017;14:6-8. <https://www.cehjournal.org/article/detection-et-prise-en-charge-des-complications-de-la-chirurgie-de-la-cataracte/>

<sup>3</sup> De Croos, Perioperative antibiotics and antiinflammatory agents in cataract surgery, Current Opinion in Ophthalmology, 2008, 19 :22-26

## ► Prévention des complications infectieuses

Selon les recommandations de l'Afssaps de 2011 sur l'Antibioprophylaxie en chirurgie oculaire<sup>4</sup>, l'infection post-opératoire est rare en ophtalmologie. L'infection la plus grave, bien que rare, est l'endophtalmie dont les conséquences peuvent être dramatiques (perte de l'œil). Le risque d'endophtalmie post-opératoire en l'absence d'antibioprophylaxie varie selon les études de 0,2 % à 0,38 %.

L'antibioprophylaxie a pour but de prévenir l'infection post-opératoire, en faisant en sorte qu'un antibiotique adapté aux micro-organismes responsables d'endophtalmies se trouve à concentration efficace dans le foyer opératoire, afin d'éliminer les bactéries qui auraient pu y pénétrer.

Les situations, suivantes, peuvent augmenter le risque d'infection post-opératoire<sup>5</sup>:

- quel que soit le type de chirurgie :
  - risque lié au patient diabétique,
  - risque lié à l'implantation de certains dispositifs intraoculaires autre que pour la chirurgie de la cataracte,
  - patient ayant déjà fait une endophtalmie postopératoire sur l'autre œil,
  - patient monophtalme,
- pour la chirurgie de la cataracte :
  - extraction intracapsulaire
  - implantation secondaire

Envisager une antibioprophylaxie ne doit pas faire oublier que la prévention des infections nosocomiales passe avant tout par des mesures d'hygiène et de l'asepsie et qui comprennent :

- le dépistage des patients infectés avant chirurgie ;
- la désinfection du site opératoire et des zones péri-oculaires ;
- les mesures d'hygiène du bloc opératoire concernant le personnel, le matériel et l'environnement (air, circuits, surfaces)<sup>4</sup>.

Dans son rapport sur les conditions de réalisation de la chirurgie de la cataracte (juillet 2010), la HAS, précise que la prévention des complications infectieuses passent aussi par la recherche systématique de facteurs favorisants locaux tels que l'imperméabilité des voies lacrymales, un ectropion ou un entropion, une prothèse controlatérale, une sécheresse oculaire, ou de facteurs favorisants généraux tels que qu'un foyer infectieux dentaire, sinusien, cutané, bronchique, urinaire, voire une trachéotomie ou une colostomie ou une diminution de la résistance aux infections (diabète, immunodéficience acquise ou congénitale).

L'antibioprophylaxie a pour principe de n'utiliser qu'un seul antibiotique<sup>4</sup>.

**Dans la chirurgie de de la cataracte**, il est recommandé d'injecter dans la chambre antérieure du céfuroxime (1 mg / 0,1 ml) par voie intracaméculaire en fin d'intervention, en l'absence de contre-indication à l'administration de céphalosporines. Il est inutile d'y associer un antibiotique per os.

En cas de contre-indication à l'administration de céphalosporines, une prise de lévofloxacine par voie orale, respectivement 500 mg (16 à 12 h) la veille et 500 mg le jour même (4 à 2 h) avant l'intervention, est recommandée chez les patients à risque.

**Dans les autres chirurgies à globe ouvert**, chez les patients à risque, il est recommandé d'administrer de la lévofloxacine par voie orale, 500 mg la veille (16 à 12h) et 500 mg le jour même (4 à 2 h) avant l'intervention.

L'antibioprophylaxie topique sous forme de collyre antibiotique est recommandée en post-opératoire pour la chirurgie de la cataracte, les autres chirurgies à globe ouvert et les ponctions ou injections jusqu'à étanchéité des incisions.

<sup>4</sup> Recommandations de l'Afssaps de 2011 sur l'"Antibioprophylaxie en chirurgie oculaire" : [http://www.anism.sante.fr/var/anism\\_site/storage/original/application/dca8b90118e3928c0a640f6779dcd3a9.pdf](http://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/dca8b90118e3928c0a640f6779dcd3a9.pdf)

<sup>5</sup> Afssaps. Collyres et autres topiques antibiotiques dans les infections oculaires superficielles. Argumentaire Recommandations Juillet 2004.

Elle n'est pas recommandée en pré-opératoire sauf pour certaines chirurgies réfractives cornéennes (une goutte de collyre à large spectre dans l'heure précédant l'acte).

L'antibioprophylaxie n'est pas recommandée en cas de ponction de chambre antérieure, ponction de liquide sous-rétinien dans le décollement de rétine *ab externo* et la chirurgie à globe fermé.

#### ► Préventions des complications inflammatoires au cours de la chirurgie de la cataracte<sup>2</sup>

**L'œdème maculaire cystoïde (OMC)** est souvent responsable d'une perte visuelle inattendue et peut se manifester 4 à 6 semaines après l'opération. Les symptômes sont une vision floue ou une baisse de la vision centrale. Le risque est plus élevé lorsque l'opération a été compliquée ou en cas de rétinopathie diabétique ou de cicatrice maculaire.

La majorité des cas se résolvent spontanément au bout de quelques semaines ou quelques mois, mais avec une certaine perte de sensibilité au contraste, ou même avec une mauvaise vision. L'OMC est souvent pris en charge par l'administration topique ou injection sous-ténonienne ou intravitréenne de corticoïdes ou par l'instillation de collyres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Une intervention chirurgicale est indiquée dans les cas où l'on a identifié la cause du problème, par exemple une mèche de vitré, des reliquats de cristallin ou une LIO (lentille intraoculaire) décentrée. Par mesure de précaution, la plupart des patients ayant une rétinopathie diabétique doivent prendre des anti-inflammatoires topiques en guise de prophylaxie après l'opération.

Dans le cas du **syndrome toxique du segment antérieur (TASS)**, des collyres corticoïdes peuvent être administrés jusqu'à la disparition de l'inflammation. Un suivi fréquent est également essentiel pour surveiller les symptômes et réévaluer l'absence de survenue d'infection bactérienne et la pression intraoculaire. Le TASS étant initialement indiscernable d'une endophtalmie infectieuse, il est en général diagnostiqué et traité à la phase aiguë comme une infection. Les anomalies inflammatoires régressent dans la plupart des cas sous traitement anti-inflammatoire corticoïde local, mais une hypertension intraoculaire et/ou un œdème de cornée chroniques peuvent persister, résultant d'une atteinte trabéculaire ou endothéliale irréversible<sup>6</sup>.

### 3.2.2 Infections oculaires à composante inflammatoire<sup>5</sup>

Selon les recommandations de l'Afssaps de 2004<sup>5</sup> sur l'utilisation de l'antibiothérapie locale dans les infections oculaires superficielles, un corticoïde peut être associé à un antibiotique uniquement en cas de composante inflammatoire de l'infection. S'il s'agit d'une pathologie uniquement inflammatoire, un traitement par anti-inflammatoire seul est suffisant.

Les aminosides sont des antibiotiques polyosidiques qui inhibent la synthèse des protéines bactériennes en agissant sur la transcription ribosomale des protéines. Ils sont bactéricides pour un grand nombre de bactéries incluant les aérobies à Gram négatif et les staphylocoques. Les streptocoques naturellement résistants à des concentrations moyennes, peuvent devenir résistants à un haut niveau de concentration (CMI > 500 µg/ml).

La **conjonctivite bactérienne** est une inflammation de la conjonctive, sans atteinte cornéenne. Sa présentation la plus fréquente est un œil rouge, larmoyant, sans baisse d'acuité visuelle, peu ou pas douloureux, avec sensation de grains de sable dans les yeux. Le diagnostic de conjonctivite bactérienne est porté par la présence de sécrétions purulentes.

Les critères de gravité d'une conjonctivite bactérienne sont :

- sécrétions purulentes importantes,
- chémosis (œdème de la conjonctive),
- œdème palpébral,
- larmoiement important,
- baisse de l'acuité visuelle, même modérée,
- photophobie,
- nouveau-né.

---

<sup>6</sup> Cornut P-L and Chiquet C. Syndromes toxiques du segment antérieur. Journal français d'ophtalmologie 2011;34:58-62  
HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique 16/38  
Avis version définitive

Le traitement des conjonctivites bactériennes doit comprendre avant tout un lavage oculaire au sérum physiologique associé à un antiseptique, le traitement antibiotique étant réservé aux formes graves.

Les antibiotiques abrègent la durée des symptômes dans les conjonctivites bactériennes, mais leur effet à 8 jours n'est pas significativement supérieur à celui du placebo (Grade A). Aussi, en l'absence de critère de gravité ou de facteur de risque, le recours à un antibiotique ne doit pas être systématique.

La **kératite bactérienne** est une infection cornéenne diffuse ou localisée. Elle doit être immédiatement traitée car elle met directement en jeu le pronostic visuel, surtout si elle est dans l'axe optique. Tout patient dont l'œil est rouge, douloureux, photophobe, larmoyant avec une vision abaissée doit bénéficier d'un examen ophtalmologique en urgence. Trois formes cliniques peuvent être définies :

- kératite simple, en présence d'un simple œdème cornéen ou d'une kératite ponctuée ;
- ulcère de cornée, lorsqu'il existe un défaut épithélial visible après instillation de fluorescéine ;
- abcès de cornée, lorsqu'il existe une infiltration blanchâtre du stroma cornéen. L'abcès de cornée correspond à la forme suppurative de la kératite.

La kératite simple et l'ulcère de cornée correspondent :

- soit à une infection bactérienne débutante pré-suppurative,
- soit à une situation (toxique, traumatique ou inflammatoire) pour laquelle une antibiothérapie préviendra la surinfection.

Les critères de gravité d'un abcès sont les suivants :

- abcès de taille supérieure à 3 mm de diamètre,
- abcès situé à moins de 3 mm de l'axe optique,
- infiltration stromale,
- réaction inflammatoire en chambre antérieure,
- aggravation malgré un traitement antibiotique topique adapté de 24 heures.

L'attitude thérapeutique diffère selon que le patient est porteur de lentilles de contact (infections plus souvent liées à des bacilles à Gram négatif) ou non (infections plus souvent liées à des cocci à Gram positif). Il convient d'adapter le traitement aux germes présumés et, s'il s'agit d'un enfant, de prendre en compte *Haemophilus influenzae*. Si une bactérie a été isolée, l'antibiothérapie sera réajustée selon les résultats de l'antibiogramme. Le traitement peut comporter une double antibiothérapie, associant par exemple : fluoroquinolone et aminoside. Les tétracyclines, la rifamycine, la polymyxine B, ou la bacitracine peuvent également être utilisées (Accord professionnel).

La **blépharite** est une inflammation chronique des paupières liée à un dysfonctionnement des glandes de Meibomius sécrétant un meibum trop épais responsable d'irritation locale pouvant se surinfecter. En l'absence de composante infectieuse importante, le principe du traitement repose sur une hygiène des paupières pour les purger du meibum. Une antibiothérapie locale peut être un traitement complémentaire en cas de surinfection : il est alors logique de prescrire un traitement antistaphylococcique de préférence en gel ou pommade (acide fusidique, tétracyclines, aminosides, rifamycine). L'action anti-métallo-protéase des collyres à bas d'azythromycine est aussi intéressante pour le traitement des paupières.

Le **chalazion** est une obstruction d'une glande palpébrale (glande de Meibomius). Il se présente sous la forme d'un nodule inflammatoire, sensible, saillant sur la face conjonctivale ou cutanée des paupières. Il peut être associé à une infection bactérienne locale. Il se traite par soins de paupières, associé aux pommades corticoïdes. En cas d'échec, on propose classiquement une incision chirurgicale sous anesthésie locale.

L'**orgelet** est une infection d'une glande sébacée, le plus souvent par des staphylocoques. La plupart du temps, il guérit spontanément. Une extension de l'infection, rare, est possible sous la forme d'une cellulite pré-septale.

Dans les formes récidivantes ou chez des sujets à risque, il peut être envisagé d'appliquer un antibiotique antistaphylococcique local, comme l'acide fusidique, les tétracyclines, les aminosides ou la rifamycine sous forme gel ou pommade pendant 8 jours. L'administration d'un corticoïde peut être discutée dans des formes très inflammatoires, mais n'apporte pas d'avantage dans les autres cas.

En cas d'**abcès de la cornée** et lorsque l'infection est contrôlée et il est possible à partir d'un certain temps d'associer un antiinflammatoire corticoïde topique au traitement antibiotique.

**Dans le traitement anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil dans les suites de la chirurgie ophtalmologique et dans le traitement des infections de l'œil à composante inflammatoire, le besoin thérapeutique est actuellement couvert par de nombreux médicaments (antibiotiques topiques ou systémiques et/ou antiinflammatoires) disponibles en formes libres ou en associations. Cependant, l'augmentation de la résistance aux antibiotiques en lien avec leur surconsommation, impose de restreindre leur utilisation aux seules indications où leur intérêt est justifié et pendant une durée limitée.**

## 04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 04.1 Médicaments

Les comparateurs des associations fixes **corticoïde + antibiotique(s) sous forme de collyre ou de pommade ophtalmique** (CHIBRO-CADRON, FRAKIDEX, MAXIDROL, STERDEX et TOBRADEX) sont les spécialités ophtalmiques permettant une association libre d'un ou plusieurs antibiotiques à un corticoïde ou à un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) ayant une indication en traitement anti-inflammatoire ou antibactérien dans les suites de la chirurgie oculaire ou dans la prise en charge des infections oculaires :

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
<b>Spécialités ophtalmiques comportant un antibiotique seul</b>					
<b>AZYTER, collyre</b> (azythromycine) <i>Théa Pharma</i>	Traitement curatif local antibactérien des conjonctivites dues à des germes sensibles : - Conjonctivites bactériennes purulentes, chez les enfants (de la naissance à 17 ans) et les adultes. - Conjonctivites trachomateuses dues à Chlamydia trachomatis, chez les enfants (de la naissance à 17 ans) et les adultes	18/12/2013 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet	Oui
<b>CILOXAN, collyre et pommade ophtalmique</b> (ciprofloxacine) <i>Novartis Pharma S.A.S.</i>	Traitement antibactérien local des infections oculaires sévères (conjonctivites sévères, kératites, ulcères cornéens et abcès de cornée) dues à des germes sensibles à la ciprofloxacine.	07/10/2015 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet	Oui
<b>CHIBROXINE, collyre</b> (ciprofloxacine) <i>Théa Pharma</i>	Traitement antibactérien local des infections oculaires sévères (conjonctivites sévères, kératites et ulcères cornéens) dues à des germes sensibles à la ciprofloxacine.	30/11/2016 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet	Oui
<b>EXOCINE, collyre</b> (ofloxacine) <i>Allergan</i>	Traitement antibactérien local des infections oculaires sévères (conjonctivites sévères, kératites et ulcères cornéens) dues à des germes sensibles à l'ofloxacine.	13/12/2017 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet	Oui
<b>QUINOFREE, collyre en récipient unidose</b> (ofloxacine) <i>Théa Pharma</i>	Traitement antibactérien local des infections oculaires sévères (conjonctivites sévères, kératites et ulcères cornéens) dues à des germes sensibles à l'ofloxacine.	13/12/2017 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet	Oui

Spécialités ophtalmiques comportant un corticoïde seul					
<b>FLUCON, collyre</b> (fluorométholone) <i>Novartis Pharma S.A.S.</i>	Affections allergiques conjonctivo-palpébrales : • Kératites. • Uvéites antérieures. • Réactions inflammatoires postopératoires. • État inflammatoire du globe oculaire associé à un glaucome en raison de la faible action glaucomatogène de la fluorométholone	30/11/2016 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet	Oui
<b>DEXAFREE, collyre en récipient unidose</b> (dexaméthasone) <i>Théa Pharma</i>	Traitement des états inflammatoires non infectieux du segment antérieur de l'œil.	03/05/2017 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet	Oui
<b>MAXIDEX 0,1 %, collyre</b> (dexaméthasone) <i>Novartis Pharma S.A.S.</i>	Uvéites, sclérites, épisclérites, conjonctivites allergiques, kératites interstitielles.	30/11/2016 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet	Oui
<b>VEXOL, collyre</b> (rimexolone) <i>Alcon S.A.S.</i>	• Inflammation postopératoire en chirurgie de la cataracte. • Uvéite antérieure. • Conjonctivite allergique	20/06/2012 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet	Oui
<b>SOFTACORT, collyre en récipient unidose</b> (hydrocortisone) <i>Théa Pharma</i>	Traitement des pathologies conjonctivales modérées et non infectieuses d'origine allergique ou inflammatoire.	10/01/2018 (inscription)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les autres collyres à base de corticoïdes	Collectivités uniquement
Spécialités ophtalmiques comportant un AINS seul					
<b>INDOCOLLYRE, collyre et collyre en récipient unidose</b> (indométacine) <i>Chauvin</i>	Prévention des manifestations inflammatoires liées aux interventions chirurgicales de la cataracte et du segment antérieur de l'œil.	07/10/2015 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet	Oui
<b>OCUFEN, collyre en récipient unidose</b> (flurbiprofène) <i>Horus Pharma</i>	Traitement de l'inflammation du segment antérieur de l'œil après chirurgie de la cataracte et trabéculoplastie au laser Argon. Prévention de l'œdème maculaire cystoïde de l'aphaque survenant après extraction chirurgicale du cristallin.	20/04/2016 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet	Oui
<b>VOLTARENOPHTABAK, collyre</b> (diclofénac) <i>Théa Pharma</i>	Prévention des manifestations inflammatoires liées aux interventions chirurgicales de la cataracte et du segment antérieur de l'œil.	17/10/2018 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet	Oui

<b>YELLOX, collyre</b> Bromfénac) <i>Théa Pharma</i>	Traitement de l'inflammation oculaire postopératoire après extraction de la cataracte chez l'adulte.	12/12/2018 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet	Oui
<b>NEVANAC, collyre en suspension</b> (népafénac) <i>Alcon</i>	Prévention et le traitement de la douleur et de l'inflammation post-opératoires liées à une chirurgie de la cataracte.	15/12/2010 (Inscription)	Important	ASMR V) par rapport aux autres collyres à base d'un AINS.	Oui
	Réduction du risque d'œdème maculaire post-opératoire lié à une chirurgie de la cataracte chez les patients diabétiques.	23/01/2013 (Extension d'indication)	Important	ASMR V par rapport à la prise en charge habituelle	

En ce qui concerne les AINS, ils présentent une toxicité rapide et importante sur l'épithélium cornéen (déjà altéré par la sécheresse oculaire qu'on retrouve dans les infections des annexes oculaires ou les kératoconjunctivites), ce qui limite leur utilisation quasiment exclusivement en post-opératoire de la chirurgie de la cataracte ou en cas de sclérite/épisclérite (étiologie inflammatoire non infectieuse) ou certaines atteintes virales précoces dans lesquelles on ne souhaite pas d'emblée mettre de corticoïdes. Pour avoir une action anti-inflammatoire on leur préfère les corticoïdes locaux qui ne présentent pas du tout la même toxicité épithéliale et dont les effets secondaires sont pratiquement inexistantes si la prescription est très limitée dans le temps (pas de risque de cataracte, glaucome notamment avec des durées de traitements courts de moins d'une semaine par exemple). Par conséquent, ils ne peuvent être retenus comme comparateurs cliniquement pertinents.

Autre médicament :

**APROKAM 50 mg** est un antibiotique (céfuroxime, céphalosporine de seconde génération), présenté en poudre pour solution injectable pour injection par voie intracaméculaire, qui a une AMM dans l'antibioprophylaxie des endophtalmies post-opératoires après une chirurgie de la cataracte. Il s'agit actuellement du seul traitement de première intention recommandé en prophylaxie des endophtalmies lors de la chirurgie de la cataracte, il est retenu comme comparateur cliniquement pertinent.

## 04.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant.

### ► Conclusion

**Dans le traitement local anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil dans les suites de la chirurgie ophtalmologique, les comparateurs cliniquement pertinents sont les spécialités ophtalmiques comportant un corticoïde seul et celles comportant un antibiotique seul, utilisés en association libre, citées dans le tableau.**

**Dans la chirurgie de la cataracte, les comparateurs cliniquement pertinents sont les spécialités ophtalmiques comportant un corticoïde seul et celles comportant un antibiotique seul, utilisés en association libre, cités dans le tableau, et l'APROKAM (céfuroxime), poudre pour solution injectable.**

## 05 DONNEES CLINIQUES D'EFFICACITE

---

### 05.1 CHIBRO-CADRON (dexaméthasone, néomycine)

Le laboratoire n'a fourni aucune donnée clinique d'efficacité. Aucune nouvelle étude clinique n'a été publiée depuis le précédent renouvellement d'inscription (avis du 01/04/2012).

### 05.2 FRAKIDEX (dexaméthasone, framycétine)

Le laboratoire n'a fourni aucune donnée clinique d'efficacité. Aucune nouvelle étude clinique n'a été publiée depuis le précédent renouvellement d'inscription (avis du 11/05/2016).

### 05.3 MAXIDROL (dexamétasone, néomycine, polymyxine B)

Le laboratoire n'a fourni aucune donnée clinique d'efficacité. Aucune nouvelle étude clinique n'a été publiée depuis le précédent renouvellement d'inscription (avis du 11/05/2016). Une étude ancienne (1998) ayant comparé l'association tobramycine/dexaméthasone (TOBRADEX) à l'association néomycine/plymyxine B/dexaméthasone (MAXIDROL) dans le cadre de la chirurgie de la cataracte a été identifiée. Cette étude avait été évaluée par la Commission lors de l'inscription de TOBRADEX (voir chapitre 4.5.1).

### 05.4 STERDEX (dexaméthasone, oxytétracycline)

Le laboratoire n'a fourni aucune donnée clinique d'efficacité.

### 05.5 TOBRADEX (dexaméthasone, tobramycine)

#### 5.5.1 Rappel des données précédemment examinées

##### **Avis du 21/01/1998 :**

« Les essais ont inclus 223 patients, lors des suites de la chirurgie de la cataracte. Le critère d'efficacité était le score d'inflammation.

La première étude est une comparaison en double aveugle entre TOBRADEX (dexaméthasone, tobramycine) et MAXIDROL (dexaméthasone, néomycine, polymyxine B) durant 24 jours : 3 jours précédant l'intervention 1 goutte toutes les 4 heures, le jour de l'intervention 1 goutte après l'intervention, les 20 jours suivants l'intervention 1 goutte 4 fois par jour puis 1 goutte par jour les 10 derniers jours du traitement.

Aucune différence entre les deux produits n'a été notée.

La deuxième étude est une comparaison en double aveugle ayant comparé TOBRADEX (dexaméthasone, tobramycine) à TOBEX (tobramycine) durant les 7 jours suivant l'intervention : 6 gouttes par jour. Le contrôle de l'inflammation post-opératoire est significativement meilleur dans le groupe TOBRADEX. »

## 5.5.2 Autres données anciennes

### ➤ Chirurgie oculaire

#### **Etude Notivol et al (2004)<sup>7</sup> :**

Etude randomisée, en double aveugle, ayant comparé l'association tobramycine/dexaméthasone à la tobramycine seule chez 417 patients ayant eu une chirurgie de la cataracte par phacoémulsification et pose d'un implant de lentille intraoculaire. Cette étude n'a pas été précédemment examinée par la Commission de la Transparence. Les patients glaucomateux pouvaient être inclus si leur PIO était suffisamment contrôlée avec un seul agent hypotenseur.

Une goutte de tobramycine/dexaméthasone ou de tobramycine en collyre a été instillée dans l'œil opéré 4 fois par jour, le jour avant la chirurgie (jour -1) et une goutte immédiatement après la chirurgie dans l'œil opéré (jour 0). Le traitement a été ensuite poursuivi 4 fois par jour jusqu'à 7 jours inclus après la chirurgie. Du jour 8 au jour 21, les patients traités avec dexaméthasone/tobramycine ont continué avec le même traitement alors que les patients traités avec tobramycine n'ont reçu que le placebo.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients sans inflammation de la chambre antérieure après chirurgie (somme des scores du nombre de cellules et d'inflammation égale à 0) à la visite du jour 8.

#### Résultat :

L'association dexaméthasone-tobramycine a été supérieure à la tobramycine seule pour contrôler l'inflammation postopératoire au jour 8 en termes de pourcentage de patients ayant un score d'inflammation égal à zéro : 51 % versus 21 %, respectivement ( $p < 0,05$ ).

### ➤ Infections oculaires à composante inflammatoire

#### **Etude Torkildsen et al (2011)<sup>8</sup> :**

Etude randomisée, en simple aveugle (investigateur), ayant comparé l'association dexaméthasone/tobramycine collyre en suspension, à l'azythromycine 1 % collyre en solution chez 122 patients ayant une blépharite ou une blépharoconjonctivite modérée à sévère aiguë.

Dans le groupe dexaméthasone-tobramycine, les patients ont reçu 1 goutte 4 fois par jour pendant 14 jours (dose et fréquence approuvée par la FDA<sup>9</sup>). Dans le groupe azithromycine, les patients ont reçu 1 goutte 2 fois par jour pendant 2 jours, suivie par 1 goutte par jour pendant 12 jours (schéma posologique approuvée par la FDA<sup>10</sup>).

Le critère de jugement principal était la différence de score de symptômes global de 7 symptômes par : rougeur du bord des paupières (0-3), gonflement des paupières (0-3), rougeur de la conjonctive bulbaire (0-3), rougeur de la conjonctive palpébrale (0-3), écoulement oculaire (0-3), irritation des paupières (0-3) et yeux granuleux (0-3).

#### Résultat :

L'association dexaméthasone/tobramycine a été supérieure à l'azythromycine sur le score moyen global au jour 8 ( $p = 0,0002$ ) (résultats chiffrés non disponibles).

---

<sup>7</sup> Notivol R, Amin D, Whiting A et al; International TobraDex Study Group. Prophylactic effectiveness of tobramycin-dexamethasone eye drops compared with tobramycin/vehicle eye drops in controlling post-surgical inflammation in cataract patients: prospective, randomised, double-masked, two-arm, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study. Clin Drug Investig. 2004;24:523-33.

<sup>8</sup> Torkildsen GL, Cockrum P, Meier E et al. Evaluation of clinical efficacy and safety of tobramycin/dexamethasone ophthalmic suspension 0.3%/0.05% compared to azithromycin ophthalmic solution 1% in the treatment of moderate to severe acute blepharitis/blepharoconjunctivitis. Curr Med Res Opin. 2011;27:171-8.

<sup>9</sup> RCP français : une goutte toutes les 4 à 6 heures en fonction des symptômes. La fréquence des instillations pourra être augmentée si la symptomatologie le nécessite, puis être diminuée progressivement en fonction de l'amélioration des signes cliniques. La durée du traitement est à adapter en fonction de la symptomatologie.

<sup>10</sup> RCP français : 1 goutte 2 fois par jour, matin et soir, pendant 3 jours. Le traitement ne doit pas dépasser 3 jours.

### 5.5.3 Nouvelles données depuis le précédent avis (09/03/2011)

#### ➤ Chirurgie oculaire

##### **Etude Elkamshoushy et al (2018) :**

Etude comparative, randomisée en simple aveugle dont l'objectif était de comparer le confort et l'inflammation chez des patients traités en post-chirurgie oculaire par une association dexaméthasone/tobramycine (TOBRADEX) pour un œil par rapport à l'absence de traitement dans l'autre œil chez 70 patients (pas d'estimation de l'effectif nécessaire) ayant un strabisme nécessitant une chirurgie symétrique par incision du fornix.

Avant l'opération des gouttes de povidone iodée et d'oxybuprocaine étaient instillées dans chaque œil.

A la fin de l'opération une pommade antibiotique + corticoïde était appliquée sur chaque œil.

Après l'opération, un œil était randomisé au hasard pour recevoir le traitement dexaméthasone/tobramycine 5 fois par jours pendant 14 jours tandis que l'autre œil n'était pas traité. La décision concernant l'œil devant être traité se basait sur un nombre aléatoire généré par ordinateur, les patients ayant un nombre pair ayant un traitement de l'œil droit.

Aucun placebo n'était prévu pour l'œil sans traitement car, selon les auteurs, toute instillation de gouttes pouvait générer de l'inconfort surtout chez les enfants.

Le patient ou ses parents ont rempli un questionnaire pour évaluer 2 facteurs subjectifs : inconfort dans chaque œil et écoulement dans chaque œil, noté chacun sur une échelle de 0 à 3. Chez les jeunes enfants, les parents devaient évaluer l'inconfort en observant les frottements éventuels ou en demandant à l'enfant quel œil lui paraissait le plus inconfortable.

##### Résultats :

L'âge moyen des patients étaient de 8,1 ans (8 mois à 56 ans).

Les patients étaient majoritairement de sexe masculin (37/70) ; 63 (90 %) ont suivi les 2 visites post-opératoires.

L'œil droit a été traité dans chez 39 patients.

Aucune différence significative n'a été observée en termes d'inconfort et d'écoulement entre les yeux traités par dexaméthasone/tobramycine et ceux sans traitement post-opératoire :

Inconfort :

- A J3 : 0,32 (œil traité) versus 0,28 (œil non traité),  $p = 0,84$
- A J14 : 0,15 dans les 2 yeux,  $p = 0,53$

Écoulement :

- A J3 : 0,15 (œil traité) versus 0,20 (œil non traité),  $p = 0,50$
- A J14 : 0,11 (œil traité) versus 0,13 (œil non traité),  $p = 0,51$

#### ➤ Infections oculaires à composante inflammatoire

##### **Etude Wu Ay et al (2016) :**

Etude comparative, randomisée, ouverte, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité du traitement de chalazions par compresses chaudes (CC), par CC + tobramycine (TOBREX) et par CC + tobramycine/dexaméthasone (TOBRADEX) chez 149 patients adultes (population ITT) atteints d'un chalazion palpable sur une paupière unique ou multiples chalazions palpables (une seule lésion par paupière), se présentant dans 4 cliniques d'oculoplastie entre mai 2011 et mars 2016.

Les patients ont été randomisés pour recevoir l'un des trois traitements selon un ratio 1 : 1 : 1 :

- CC sur les paupières pendant 10 min le matin et le soir,
- CC + tobramycine en collyre 1 goutte 3 fois/j et en pommade sur la paupière avant le coucher,
- CC + dexaméthasone/tobramycine collyre 1 goutte 3 fois/j et en pommade sur la paupière avant le coucher.

Les patients ont été traités pendant 4 semaines.

Le critère principal de jugement était la guérison (réduction de taille du chalazion de 100 %).

##### Résultats :

Parmi tous les patients de la population ITT, 105 (70 %) ont terminé le suivi de l'étude.

Les patients perdus de vue étaient au nombre de 15 patients (30 %) dans le groupe CC ; 18 (36 %) dans le groupe CC + tobramycine et 11 (22 %) dans le groupe CC + dexaméthasone-tobramycine. Il n'y avait pas de différence de caractéristiques démographiques ni lésionnelles à l'inclusion entre les 3 groupes.

Le pourcentage de guérison a été de :

- 21 % dans le groupe CC,
- 16 % dans le groupe CC + tobramycine et
- 18 % dans le groupe CC + dexaméthasone-tobramycine.

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les 3 groupes.

## 06 DONNEES DE TOLERANCE

---

Les associations fixes antibiotique + corticoïdes en collyre et pommade ophtalmique combinent les risques d'effets indésirables liés à la présence de la dexaméthasone (seul corticoïde présent dans ces médicaments), à la présence des antibiotiques et ceux liés à la présence conjointe de la dexaméthasone et de l'antibiotique. Les RCP ont été modifiés en 2018 pour les spécialités CHIBRO-CADRON (dexaméthasone, néomycine), FRAKIDEX (dexaméthasone, framycétine), STERDEX (dexaméthasone, oxytétracycline) et TOBRADEX (dexaméthasone, tobramycine) et en 2017 pour la spécialité MAXIDROL (dexaméthasone, néomycine, polymyxine B) afin de préciser ces risques notamment ceux à l'exposition prolongée à un corticoïde topique.

Le chlorure de benzalkonium présent dans les collyres peut également être à l'origine d'une irritation cornéo-conjonctivales, majorée si le patient souffre déjà d'un syndrome sec ou de troubles trophiques de la cornée.

### 06.1 Risques liés à la présence du corticoïde

- Risques oculaires liés à l'utilisation prolongée des corticoïdes topiques :
  - hypertension oculaire et/ou glaucome avec lésion du nerf optique,
  - diminution de l'acuité visuelle,
  - altération du champ visuel,
  - une vision floue,
  - formation d'une cataracte sous-capsulaire postérieure,
  - ralentissement de la cicatrisation cornéenne,
  - amincissement de la cornée,
  - plus rarement, une chorioretinopathie séreuse centrale.
- Risques systémiques liés à l'utilisation prolongée des corticoïdes topiques :
  - syndrome de Cushing et/ou inhibition de la fonction surrénalienne associés à l'absorption systémique de dexaméthasone ophtalmique pouvant survenir après un traitement continu intensif ou à long terme chez des patients prédisposés, y compris les enfants et les patients traités par des inhibiteurs du CYP3A4 incluant le ritonavir et le cobicistat (dans ce cas, le traitement doit être arrêté progressivement). En effet, les inhibiteurs du CYP3A4 (incluant le ritonavir et le cobicistat) peuvent diminuer la clairance de la dexaméthasone ce qui entraîne une augmentation des effets et une inhibition de la fonction surrénalienne/un syndrome de Cushing.
  - Le risque d'augmentation cortico-induite de la pression intra-oculaire et/ou de la formation d'une cataracte est majoré chez les patients prédisposés (par exemple, chez les diabétiques).
- Informations et risques systémiques liés à l'utilisation prolongée des corticoïdes topiques en lien avec la grossesse et l'allaitement :
  - risque accru de retard de croissance intra-utérine et d'insuffisance surrénale néonatale.

- les nourrissons nés de mères ayant reçu des doses importantes de corticoïdes pendant leur grossesse doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pour déceler tout signe d'hypoadrénalisme,
- passage dans le lait maternel : on ignore si la dexaméthasone est excrétée dans le lait maternel,
- fertilité : aucune information n'est disponible sur la dexaméthasone chez l'animal ou chez l'homme.

## 06.2 Risques liés à la présence de l'antibiotique

- Risques de réactions d'hypersensibilité liées aux aminosides administrés par voie topique :
  - la sévérité des réactions d'hypersensibilité peut varier, allant d'effets locaux jusqu'à des réactions généralisées, telles qu'un érythème, des démangeaisons, d'une urticaire, un rash cutané, une anaphylaxie, des réactions anaphylactiques, ou des réactions bulleuses,
  - la néomycine a été identifiée comme provoquant particulièrement des réactions cutanées et/ou allergiques en cas d'administration locale lors de la réévaluation par l'ANSM en 2007 des médicaments dermatologiques contenant de la néomycine, ce qui a conduit au retrait de l'AMM de ces médicaments,
  - l'utilisation topique d'un aminoside peut provoquer une sensibilisation cutanée,
  - une hypersensibilité croisée à d'autres aminosides peut se produire, et la possibilité que les patients devenus sensibles à la néomycine topique puissent également être sensibles à d'autres aminosides topiques et / ou systémiques doit être envisagée,
  - risque d'hypersensibilité croisée entre les aminosides.
- Risque de résistance aux antibiotiques en cas d'administration prolongée, notamment une résistance fongique. Une surinfection fongique doit être envisagée chez les patients ayant une ulcération cornéenne persistante.
- Neurotoxicité, ototoxicité et néphrotoxicité des aminosides :
  - Des effets indésirables de neurotoxicité, d'ototoxicité et de néphrotoxicité après exposition systémique aux aminosides. Aucun de ces effets n'a pas été rapporté après une utilisation topique oculaire de ces produits.

## 06.3 Risques liés à l'administration conjointe d'un corticoïde et d'un antibiotique

- Le développement d'infection secondaire a été signalé après l'utilisation des associations contenant des corticoïdes et des antibiotiques. Les infections fongiques de la cornée sont particulièrement enclines à se développer avec des traitements aux corticoïdes de longue durée.
- Les corticoïdes peuvent diminuer la résistance aux infections bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires, contribuer à leur apparition, et masquer les signes cliniques d'une infection.

## 06.4 Risque spécifique lié à la présence de phosphate (phosphate de dexaméthasone dans CHIBRO-CADRON)

Quelques cas rares de calcification cornéenne ont été signalés en association avec l'utilisation de gouttes contenant des phosphates chez certains patients atteints de cornées gravement endommagées.

## 06.5 Données de pharmacovigilance

Les données de pharmacovigilance fournies par les laboratoires montrent que la survenue d'événements indésirables est restée très faible pour l'ensemble des associations fixes corticoïde + antibiotique(s) sur les périodes étudiées :

Spécialité	Période évaluée	Nombre d'événements rapportés	Nombre de boîtes vendues	Fréquence de l'événement (pour 100 000 boîtes vendues)
<b>CHIBRO-CADRON</b> (dexaméthasone, néomycine)	01/02/2011 au 31/03/2019	64 cas dont 21 graves	29,3 M	0,22
<b>MAXIDROL</b> (dexaméthasone, néomycine, polymyxine B)	01/02/2016 au 31/01/2017	321 cas dont 133 graves*	21,5 M	1,5*
<b>FRAKIDEX</b> (dexaméthasone, framycétine)	01/09/2006 au 31/08/2011	18 cas dont 6 graves	6,3 M (collyre) 4,8 M (pommade)	0,16
<b>TOBRADEX</b> (dexaméthasone, tobramycine)	01/04/2015 au 31/03/2017	722 cas dont 125 graves*	46,0 M	1,7*
<b>STERDEX</b> (dexaméthasone, oxytétracyclines)	01/06/2013 au 31/03/2019	137 cas dont 17 graves	23 M	0,59

\* : EI spontanés, incluant la littérature et les données recueillies par les autorités de santé

## 07 RESUME & DISCUSSION

On ne dispose pas de données cliniques permettant d'évaluer l'efficacité des associations corticoïde + antibiotique suivantes :

- phosphate de dexaméthasone, sulfate de néomycine (CHIBRO-CADRON)
- dexaméthasone, framycétine (FRAKIDEX)
- dexaméthasone, oxytétracycline (STERDEX).

Seules des données sont disponibles pour :

- l'association dexaméthasone/tobramycine (TOBRADEX) : 4 études dans le cadre de la chirurgie oculaire et 2 études dans le traitement d'infections oculaires à composante inflammatoire.
- l'association dexaméthasone/néomycine/polymyxine B (MAXIDROL), utilisé comme groupe comparateur dans une étude de TOBRADEX.

Parmi les 4 études ayant évalué l'association dexaméthasone/tobramycine (TOBRADEX) dans le cadre de la chirurgie oculaire, trois ont été réalisées dans le cadre d'une chirurgie de la cataracte. Il s'agit de 2 études anciennes randomisées en double aveugle qui ont été prises en compte dans l'avis de la Commission de la Transparence du 21/01/1998, l'une versus la tobramycine seule et l'autre versus l'association dexaméthasone/néomycine/polymyxine B (MAXIDROL). La troisième étude publiée en 2004 (Novitol et al, 2004) a été réalisée versus tobramycine seule n'a pas été évaluée par la Commission de la Transparence. Les protocoles d'administration avant et après intervention étaient différents d'une étude à l'autre.

**Les deux études versus tobramycine** ont montré que l'ajout de dexaméthasone à la tobramycine permettait d'avoir un meilleur contrôle de l'inflammation par rapport à la tobramycine seule. Notamment, dans **l'étude Notivol et al (2004)**, à J8, le pourcentage de patients ayant eu un score d'inflammation égal à zéro a été de 51 % dans le groupe dexaméthasone/tobramycine versus 21 % dans le groupe tobramycine seule ( $p < 0,05$ ).

**Dans l'étude versus l'association dexaméthasone/néomycine/polymyxine B (MAXIDROL, avis du 21/01/1998)** aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux médicaments.

La quatrième étude réalisée dans le cadre de la chirurgie oculaire a comparé l'association dexaméthasone/tobramycine (TOBRADEX) **à l'absence de traitement chez des patients** (8 mois – 56 ans, moyenne d'âge 8,5 ans) opérés pour un strabisme (Elkamshoushy et al., 2018). Chaque patient avait un œil traité par l'association (œil randomisé au hasard) pendant 14 jours après l'intervention et l'autre restait sans traitement. Le patient ou les parents devaient noter quotidiennement l'inconfort et l'écoulement dans chaque œil, chacun noté sur une échelle de 0 à 3. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes sur ces critères.

Dans le cadre du traitement des infections oculaires à composante inflammatoire, 2 études ont comparé l'association dexaméthasone/tobramycine à un antibiotique seul.

**L'étude de Torkildsen et al. (2011)** randomisée en simple aveugle, réalisée chez des patients ayant une blépharite/blépharoconjonctivite a montré la supériorité de l'association par rapport à l'azithromycine sur un score total de 7 symptômes oculaires (rougeur du bord des paupières, gonflement des paupières, rougeur de la conjonctive bulbaire, rougeur de la conjonctive palpébrale, écoulement oculaire, irritation des paupières et yeux granuleux). L'azithromycine a été administrée pendant 14 jours alors que le RCP français recommande une durée maximale de 3 jours.

**L'étude de Wu Ay et al (2016)**, randomisée, ouverte réalisée chez des patients ayant un chalazion, n'a pas montré de différence statistique en termes de guérison après 4 semaines de traitement entre les 3 groupes de traitement : compresse chaude sur les paupières (21 %), compresse chaude + tobramycine (16 %) et compresse chaude + l'association dexaméthasone-tobramycine (18 %) (NS).

En conclusion, aucune donnée clinique ne permet d'étayer l'efficacité des associations :

- phosphate de dexaméthasone, sulfate de néomycine (CHIBRO-CADRON)
- dexaméthasone, framycétine (FRAKIDEX)
- dexaméthasone, oxytétracycline (STERDEX).

L'association dexaméthasone/tobramycine (TOBRADEX) a démontré son efficacité par rapport à la tobramycine seule dans le cadre de la chirurgie de la cataracte. En revanche, elle n'a pas démontré sa supériorité par rapport à l'absence de traitement dans le cadre de la chirurgie du strabisme. Par ailleurs, aucune différence significative n'a été mise en évidence versus une autre association corticoïde antibiotique, MAXIDROL (dexaméthasone, néomycine, polymyxine B).

Dans le traitement des infections à composantes inflammatoire, les résultats des 2 études fournies ayant comparé l'association dexaméthasone/tobramycine (TOBRADEX) à un antibiotique seul ont été contradictoires. La supériorité de l'association a été démontrée versus l'azithromycine sur le score de symptômes oculaires chez des patients ayant une blépharite/blépharoconjonctivite mais pas versus tobramycine seule chez des patients ayant un chalazion. Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec précaution dans la mesure où ces études n'étaient pas réalisées en double aveugle.

Concernant la tolérance, les associations fixes antibiotique + corticoïdes en collyre et pommade ophtalmique combinent les risques d'effets indésirables liés à la présence de la dexaméthasone (seul corticoïde présent dans ces médicaments), à la présence des antibiotiques et ceux liés à la présence conjointe de la dexaméthasone et de l'antibiotique. Les RCP de l'ensemble de ces spécialités a été modifié en 2017-2018 pour préciser ces risques notamment ceux à l'exposition prolongée à un corticoïde topique à la fois au niveau local (notamment une hypertension oculaire et/ou un glaucome avec lésion du nerf optique et une cataracte) et systémique y compris les risques systémiques liés à l'utilisation prolongée des corticoïdes topiques en lien avec la grossesse et l'allaitement.

Les risques liés aux antibiotiques sont principalement des réactions d'hypersensibilité aux aminosides topiques locales ou généralisées avec un risque de sensibilité croisée aux autres aminosides. Il convient de noter que la néomycine a été identifiée comme provoquant particulièrement des réactions cutanées et/ou allergiques en cas d'administration locale lors de la

réévaluation par l'ANSM en 2007 des médicaments dermatologiques contenant de la néomycine, ce qui a conduit au retrait de l'AMM de ces médicaments. Il existe un risque de neurotoxicité, d'ototoxicité et néphrotoxicité avec les aminosides par voie systémique, cependant, ce type d'effet indésirable n'a pas été observé après une utilisation topique oculaire. Un autre risque important est celui de la résistance aux antibiotiques en cas d'administration prolongée, notamment une résistance fongique. Une surinfection fongique doit être envisagée chez les patients ayant une ulcération cornéenne persistante.

## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

### 08.1 Chirurgie oculaire

#### ► Antibioprophylaxie dans le cadre de la chirurgie oculaire

Selon les recommandations de l'Afssaps de 2011 sur l'"Antibioprophylaxie en chirurgie oculaire"<sup>4</sup> :

« L'infection post-opératoire est rare en ophtalmologie. L'infection la plus grave est l'endophtalmie, dont les conséquences peuvent être dramatiques (perte de l'œil). Pour la chirurgie de la cataracte, qui est la plus fréquente (500 000 patients par an en France), le risque d'endophtalmie post-opératoire en l'absence d'antibioprophylaxie varie selon les études de 0,2 % à 0,38 %. [...] »

L'antibioprophylaxie a pour but de prévenir l'infection post-opératoire, en faisant en sorte qu'un antibiotique adapté aux micro-organismes responsables d'endophtalmies se trouve à concentration efficace dans le foyer opératoire, afin d'éliminer les bactéries qui auraient pu y pénétrer. [...]

Envisager une antibioprophylaxie ne doit pas faire oublier que la prévention des infections nosocomiales passe avant tout par des mesures d'hygiène et de l'asepsie, qui n'entrent pas dans le cadre de ces recommandations, et qui comprennent :

- le dépistage des patients infectés avant chirurgie ;
- la désinfection du site opératoire et des zones péri-oculaires ;
- les mesures d'hygiène du bloc opératoire concernant le personnel, le matériel et l'environnement (air, circuits, surfaces). [...]

L'antibioprophylaxie a pour principe de n'utiliser qu'un seul antibiotique. [...]

La stratégie proposée dans la chirurgie de la cataracte est motivée, non seulement par le respect du bon usage des antibactériens eu égard à la sécurité d'emploi des fluoroquinolones, mais également par le respect des contre-indications aux céphalosporines.

Sur la base d'un essai publié dans la chirurgie de la cataracte, dont les résultats sont confortés par l'expérience de différentes équipes, il est recommandé d'injecter dans la chambre antérieure du céfuroxime (1 mg / 0,1 ml) en fin d'intervention, en l'absence de contre-indication à l'administration de céphalosporines (**Grade B**). Il est inutile d'y associer un antibiotique per os.

**Avant l'intervention**, le chirurgien doit s'assurer dans le dossier du patient et/ou lors de la visite préopératoire, qu'il n'y a pas d'allergie connue aux céphalosporines (antécédents de choc anaphylactique, bronchospasme, œdème facial ou laryngé, éruption cutanée survenus dans les 48 heures suivant l'injection). Les allergies aux céphalosporines avec signes de gravité sont rares (< 0,02%). Le risque est encore plus faible avec les céphalosporines de 2<sup>ème</sup> génération.

En cas de contre-indication à l'administration de céphalosporines, une prise de lévofloxacine par voie orale, respectivement 500 mg [16 à 12 h] la veille et 500 mg le jour même [4 à 2 h] avant l'intervention, est recommandée chez les patients à risque.

**En cas de rupture capsulaire**, il n'y a pas de donnée sur l'innocuité et l'efficacité de l'injection intracaméculaire d'antibiotique. Si le patient n'a pas reçu d'antibiotique par voie générale en préopératoire, une antibioprophylaxie IV peut être prescrite, si le chirurgien l'estime nécessaire en fonction des circonstances opératoires (**Accord professionnel**). Pour des raisons

pharmacocinétiques, la lévofloxacine représente le meilleur compromis dans cette situation (**Accord professionnel**). »

Dans les autres chirurgies à globe ouvert, chez les patients à risque, il est recommandé d'administrer de la lévofloxacine par voie orale, 500 mg la veille (16 à 12h) et 500 mg le jour même (4 à 2 h) avant l'intervention.

L'antibioprophylaxie topique sous forme de collyre antibiotique est recommandée en post-opératoire pour la chirurgie de la cataracte, les autres chirurgies à globe ouvert et les ponctions ou injections jusqu'à étanchéité des incisions.

Elle n'est pas recommandée en pré-opératoire sauf pour certaines chirurgies réfractives cornéennes (une goutte de collyre à large spectre dans l'heure précédant l'acte).

L'antibioprophylaxie n'est pas recommandée en cas de ponction de chambre antérieure, ponction de liquide sous-rétinien dans le décollement de rétine *ab externo* et la chirurgie à globe fermé.

## ► Préventions des complications inflammatoires au cours de la chirurgie de la cataracte<sup>2</sup>

### L'œdème maculaire cystoïde (OMC) :

La majorité des cas se résolvent spontanément au bout de quelques semaines ou quelques mois, mais avec une certaine perte de sensibilité au contraste, ou même avec une mauvaise vision. L'OMC est souvent pris en charge par l'administration d'un corticoïde topique ou injection sous-ténonienne ou intravitréenne ou par l'instillation de collyres anti-inflammatoires non stéroïdes. Une intervention chirurgicale est indiquée dans les cas où l'on a identifié la cause du problème, par exemple une mèche de vitré, des reliquats de cristallin ou une LIO décentrée.

Par mesure de précaution, la plupart des patients ayant une rétinopathie diabétique doivent prendre des anti-inflammatoires en guise de prophylaxie après l'opération.

Dans le cas du **syndrome toxique du segment antérieur (TASS)**, des collyres corticoïdes peuvent être administrés jusqu'à la disparition de l'inflammation. Un suivi fréquent est également essentiel pour surveiller les symptômes et réévaluer l'infection bactérienne et la pression intraoculaire. Le TASS étant initialement indiscernable d'une endophtalmie infectieuse, il est en général diagnostiqué et traité à la phase aiguë comme une infection. Les anomalies inflammatoires régressent dans la plupart des cas sous traitement anti-inflammatoire corticoïde local, mais une hypertonie intraoculaire et/ou un œdème de cornée chroniques peut persister, résultant d'une atteinte trabéculaire ou endothéliale irréversible<sup>11</sup>.

## 08.2 Infections oculaires

Selon les recommandations de l'Afssaps de 2004<sup>12</sup> sur l'utilisation de l'antibiothérapie locale dans les infections oculaires superficielles, un corticoïde peut être associé à un antibiotique uniquement en cas de composante inflammatoire de l'infection. S'il s'agit d'une pathologie uniquement inflammatoire, un traitement par anti-inflammatoire seul est suffisant.

Les aminosides sont des antibiotiques polyosidiques qui inhibent la synthèse des protéines bactériennes en agissant sur la transcription ribosomale des protéines. Ils sont bactéricides pour un grand nombre de bactéries incluant les aérobies à Gram négatif et les staphylocoques. Les streptocoques naturellement résistants à des concentrations moyennes, peuvent devenir résistants à un haut niveau de concentration (CMI > 500 µg/ml).

Le traitement des **conjonctivites bactériennes** doit comprendre avant tout un lavage oculaire au sérum physiologique associé à un antiseptique, le traitement antibiotique étant réservé aux formes graves. Pour des raisons d'écologie microbienne, les fluoroquinolones ainsi que les associations d'antibiotiques sont à réserver aux conjonctivites bactériennes dites « sévères » ou en deuxième

<sup>11</sup> Cornut P-L and Chiquet C. Syndromes toxiques du segment antérieur. Journal français d'ophtalmologie 2011;34:58-62

<sup>12</sup> Recommandations de l'Afssaps (2004) : Collyres et autres topiques antibiotiques dans les infections oculaires superficielles.

intention (Accord professionnel). Le chloramphénicol doit être réservé aux cas où les autres antibiotiques ne peuvent être utilisés (Accord professionnel).

Chez l'enfant, *Haemophilus influenzae* et les streptocoques sont les plus fréquemment en cause. En conséquence, la rifamycine, active sur ces bactéries, et la bacitracine, active sur la plupart des souches de *Streptococcus pyogenes*, peuvent être privilégiées.

Chez le nourrisson, la conjonctivite aiguë doit être traitée par un antibiotique local.

L'association à un corticoïde n'est pas justifiée dans cette situation.

La **kératoconjonctivite** doit être immédiatement traitée car elle met directement en jeu le pronostic visuel, surtout si elle est dans l'axe optique.

En l'absence de critère(s) de gravité ou de facteur(s) de risque, la kératite bactérienne peut être traitée en ambulatoire avec un traitement antibiotique en mono- ou bithérapie (Accord professionnel).

En présence de critères de gravité ou en cas d'échec après 24 h de traitement, un prélèvement pour analyse microbiologique doit être effectué. Il convient de suivre attentivement et, si besoin, d'hospitaliser le patient pour un traitement à fortes doses sous surveillance, impliquant - ou non - des collyres fortifiés (collyres antibiotiques fabriqués dans certaines pharmacies d'hôpital) (Accord professionnel).

La ciprofloxacine convient pour traiter la plupart des kératites simples, des ulcères et des abcès (AMM).

Les aminosides, les fluoroquinolones, la bacitracine, la polymyxine B, l'acide fusidique et la rifamycine conviennent pour traiter les kératites simples et les ulcères. Ils peuvent être efficaces sur les abcès dus à des bactéries sensibles (Accord professionnel) ;

Les tétracyclines conviennent pour traiter les kératites simples (Accord professionnel).

S'il s'agit d'un enfant, de prendre en compte *Haemophilus influenzae*

En présence d'une kératite infectieuse, toute corticothérapie locale est a priori contre-indiquée.

En présence d'une **blépharite** sans composante infectieuse importante, le principe du traitement repose sur une hygiène des paupières pour les purger du meibum. Une antibiothérapie locale peut être un traitement complémentaire en cas de surinfection (accord professionnel). Dans ce cas, l'acide fusidique, les tétracyclines, les aminosides et la rifamycine sous forme de gel ou de pommade, sont recommandés (Accord professionnel). Il faut éviter de prescrire la rifamycine au long cours en raison du risque de sélection de mutants résistants.

En cas de blépharite persistante à l'antibiothérapie locale, un traitement oral par tétracycline peut être justifié (Grade C).

Le **chalazion** se traite par soins de paupières et, dans les cas graves, par pommade corticoïde. En cas d'échec, on propose classiquement une incision chirurgicale sous anesthésie locale. Par conséquent, l'association d'un antibiotique local au traitement corticoïde local n'est pas justifiée dans cette situation clinique.

L'**orgelet** est un furoncle situé au bord de la paupière, c'est une infection qui se développe à partir de la glande sébacée à la base d'un cil. L'application de compresse chaudes peut être réalisée jusqu'à résorption en quelques jours. Dans les formes récidivantes d'orgelet ou chez des sujets à risque, il peut être envisagé d'appliquer un antibiotique antistaphylococcique local, comme l'acide fusidique, les tétracyclines, les aminosides ou la rifamycine sous forme gel ou pommade pendant 8 jours (Accord professionnel).

L'administration d'un corticoïde peut être discutée dans des formes très inflammatoires, mais n'apporte pas d'avantage dans les autres cas. Par conséquent, l'association d'un corticoïde local au traitement antibiotique local peut être justifiée uniquement dans les formes récidivantes et très inflammatoires.

En cas d'**abcès de la cornée**, lorsque l'infection est contrôlée, il est possible à partir d'un certain temps d'associer un anti-inflammatoire corticoïde au traitement antibiotique local.

## 08.3 Résistance aux antibiotiques

Dans la synthèse rédigée en 2015 par l'Institut de veille sanitaire (InVS) et l'ANSM sur la consommation d'antibiotiques et la résistance aux antibiotiques<sup>13</sup>, les auteurs rappellent que la résistance aux antibiotiques est un problème grave de santé publique dans le monde. Elle augmente de façon exponentielle pour certaines bactéries et dans certains pays. En France, 158 000 personnes contractent chaque année une infection à bactérie multi-résistante et 12 500 en décèdent. Il est fait état d'une consommation des antibiotiques importante en France (30 % de plus que la moyenne européenne), notamment du fait d'une prescription des antibiotiques en ville qui reste élevée malgré une baisse après 2002.

La prescription d'un antibiotique local en ophtalmologie correspond à des indications précises et relève du bon usage des antibiotiques, en particulier en regard de l'écologie microbienne, avec le risque de sélection des mutants résistants au même titre que la prescription d'antibiotiques par voie générale. L'antibiothérapie favorise sur le lieu de l'infection la sélection de mutants et/ou l'implantation de souches résistantes. La prescription d'un antibiotique local en ophtalmologie correspond à des indications précises et relève du bon usage des antibiotiques, en particulier en regard de l'écologie microbienne, avec le risque de sélection des mutants résistants au même titre que la prescription d'antibiotiques par voie générale. L'antibiothérapie favorise sur le lieu de l'infection la sélection de mutants et/ou l'implantation de souches résistantes. L'antibiothérapie doit donc être courte, sauf cas particuliers.

Il existe très peu d'études ayant évalué directement le risque d'émergence aux antibiotiques contenus dans les associations corticoïde + antibiotique(s)<sup>14,15,16</sup> et elles ne concernaient que la tobramycine. L'utilisation de cette dernière, sous forme de collyre, semble être associée à une augmentation de l'émergence de la résistance bactérienne au niveau des espèces du microbiote oculaire, particulièrement les staphylocoques à coagulase négative. Cependant, compte tenu des espèces bactériennes composant le microbiote oculaire et, compte tenu de la faible prescription de néomycine (même s'il peut exister des résistances croisées entre certains aminosides) ou de polymyxine par voie systémique, le risque d'émergence de la résistance à large échelle au sein des pathogènes couramment identifiés en pathologie humaine semble limité à partir de l'utilisation de l'association corticoïde + antibiotique(s).

Toutefois, la prescription de ces associations corticoïde + antibiotique(s) à usage topique en ophtalmologie relève du bon usage des antibiotiques et doit donc correspondre à des indications précises et être de courte durée<sup>Erreur ! Signet non défini.</sup>.

## 08.4 Conclusion sur la place des associations fixes dans la stratégie thérapeutique à l'issue de la réévaluation

### 8.4.1 Dans la chirurgie oculaire

Compte tenu des données disponibles, une association fixe topique corticoïde + antibiotique(s) peut avoir un intérêt dans le traitement de première intention des réactions inflammatoires oculaires consécutives à l'acte chirurgical et dans le but de prévenir les complications infectieuses oculaires post-opératoires. Toutefois, les durées de traitement étant différentes pour les corticoïdes (traitement de plusieurs semaines avec décroissance des doses après 15 jours de traitement) et les antibiotiques (jusqu'à fermeture des incisions, soit 8 à 10 jours au maximum) et en raison du risque

<sup>13</sup> InVS et ANSM. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable – Bilan des données de surveillance, 17 novembre 2015. file:///C:/Users/s.martinez/Downloads/Bilan-surveillance\_antibio\_invs-anism-2.pdf

<sup>14</sup> Kang EY-C et al. Conjunctival colonisation and antibiotic resistance of coagulase-negative Staphylococcus after cataract surgery: a 6-month longitudinal study at a medical centre in Taiwan. *BMJ Open* 2019; doi:10.1136/bmjopen-2018-027036

<sup>15</sup> Ozkan et al. Effect of prophylactic antibiotic drops on ocular microbiota and physiology during silicone hydrogel lens wear. *Optometry and Vision Science* 2012;89:326-35.

<sup>16</sup> Toribio et al. Conjunctival flora in anophthalmic patients: microbiological spectrum and antibiotic sensitivity. *Int J Ophthalmol* 2019;12:765-773

d'antibiorésistance, ces associations n'ont d'intérêt que sur la période de traitement de l'antibiotique, soit 8 à 10 jours au maximum.

**Par conséquent, les associations fixes ophtalmiques corticoïde + antibiotique(s) sont des traitements de première intention dans la prise en charge précoce des complications infectieuses et inflammatoires dans les suites de la chirurgie oculaire. Leur prescription doit être limitée à la durée de traitement par l'antibiotique (soit 8 à 10 jours, jusqu'à fermeture des incisions).**

#### 8.4.2 Dans les infections oculaires

Dans le cadre du traitement anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil et de ses annexes au cours des infections oculaires à composante inflammatoire, les données fournies pour ces associations ne permettent pas d'étayer l'intérêt des spécialités ophtalmiques corticoïde + antibiotique(s) dans ces affections. Toutefois, selon l'avis des experts, l'association d'un corticoïde topique à un antibiotique topique pourrait avoir un intérêt dans de rares situations en cas de réaction inflammatoire importante lors d'une blépharite, d'un chalazion, d'un orgelet ou d'un abcès de la cornée.

Plus spécifiquement, en cas d'abcès de la cornée, une association corticoïde + antibiotique(s) pourra être administrée une fois obtenu le contrôle de l'infection (sur un temps très court). En cas d'orgelet, ce type d'association sera réservée aux formes récidivantes très inflammatoires.

Les conjonctivites infectieuses sont le plus souvent d'origine virale et bénignes, se guérissant spontanément avec un lavage oculaire. Le traitement antibiotique est réservé aux formes sévères de conjonctivite infectieuse et l'association d'un corticoïde n'est pas justifiée.

**Par conséquent, les associations fixes ophtalmiques corticoïde + antibiotique(s) sont des traitements de 2<sup>ème</sup> intention dans les infections de l'œil et de ses annexes à composante inflammatoire, à l'exclusion des conjonctivites infectieuses, et sont à réserver aux formes très inflammatoires. Leur prescription doit être limitée à la durée du traitement antibiotique (soit 8 jours au maximum).**

**Dans les autres situations incluant les conjonctivites infectieuses, ces spécialités n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique.**

## 09 DONNEES D'UTILISATION

---

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel été 2020), le nombre de prescriptions est estimé à :

**CHIBRO-CADRON (dexaméthasone, néomycine), collyre : 256 300 prescriptions**, principalement dans les conjonctivites (24 %), la cataracte (9 %), les chalazions (8 %), d'autres affections de l'œil et de ses annexes (7 %), épiphora (6 %) et conjonctivite virale (4 %)

**FRAKIDEX (dexaméthasone, framycétine) : 116 665 prescriptions** dont :

- **Pommade** : 65 866 prescriptions, principalement dans les orgelets (26 %), les chalazions (25 %), les blépharites (13 %), les iridocyclites (6 %) et les conjonctivites (5 %).
- **Collyre** : 50 800 prescriptions, principalement dans la conjonctivite (24 %), les chalazions (22 %), d'autres affections des paupières (10 %), les orgelets et autres inflammations profondes des paupières (10 %) et les iridocyclites (6 %).

**MAXIDROL (dexaméthasone, néomycine, polymyxine B) : 332 293 prescriptions** dont :

- **Collyre** : 181 400 prescriptions, principalement dans les chalazions (24 %), les conjonctivites (21 %) et les orgelets et autres inflammations profondes des paupières (5 %)
- **Pommade ophtalmique** : 150 882 prescriptions principalement dans les chalazions (34 %), les orgelets et autres inflammations profondes des paupières (17 %), les conjonctivites (8 %) et les blépharites (5 %).

STERDEX (dexaméthasone, oxytétracycline), pommade ophtalmique en récipient unidose : 830 531 prescriptions, principalement dans les chalazions (35 %), les orgelets et autres inflammations profondes des paupières (14 %), les conjonctivites (7 %) et les blépharites (5 %).

TOBRADEX (dexaméthasone, tobramycine), collyre en suspension : 449 284 prescriptions, principalement dans la cataracte (21 %), les conjonctivites (21 %), les chalazions (12 %) et les iridocyclites (5 %).

## 010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

### 010.1 Synthèse des données disponibles

Les spécialités ophtalmiques associant un corticoïde à un ou plusieurs antibiotiques ont une indication double comme traitement local anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil (collyres et pommades ophtalmiques) et de ses annexes (pommades ophtalmiques) :

- dans les suites de la chirurgie ophtalmologique et,
- des infections dues à des germes sensibles

Plusieurs spécialités sont disponibles, toutes comportant la dexaméthasone comme composante corticoïde de l'association. Il s'agit pour la plupart de spécialités anciennes ayant eu une première autorisation dans les années 60-70, validée par la suite dans les années 90 :

- CHIBRO-CADRON (dexaméthasone, néomycine), collyre
- FRAKIDEX pommade (dexaméthasone, framycétine), pommade
- MAXIDROL (dexaméthasone, néomycine, polymyxine B), collyre et pommade ophtalmique
- STERDEX (dexaméthasone, oxytétracycline), pommade ophtalmique en récipient unidose.

Deux spécialités plus récentes ont obtenu une AMM en 1997 :

- FRAKIDEX (dexaméthasone, framycétine) collyre
- TOBRADEX (dexaméthasone, tobramycine), collyre en suspension.

Ces spécialités sont très prescrites en France puisqu'elles représentent près de 2 millions de prescriptions par an (EPPM, données 2020), principalement dans les infections de l'œil (conjonctivites, chalazions, orgelets, blépharites). Parmi celles-ci, seules 2 spécialités sont prescrites de façon importante dans la chirurgie de la cataracte, CHIBRO-CADRON (dexaméthasone, néomycine) avec 9 % des prescriptions et TOBRADEX (dexaméthasone, tobramycine) avec 21 % des prescriptions.

Malgré une forte prescription, et en raison de l'ancienneté de ces spécialités, il existe peu de données cliniques démontrant leur efficacité. Ainsi, seules des données sont disponibles pour TOBRADEX (dexaméthasone, tobramycine) et pour MAXIDROL (dexaméthasone, néomycine, polymyxine B) qui était l'un des comparateurs dans les études ayant évalué TOBRADEX (dexaméthasone, tobramycine).

Dans le traitement local anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil dans les suites de la chirurgie, :

- l'association dexaméthasone-tobramycine (TOBRADEX) a démontré sa supériorité par rapport à la tobramycine seule pour réduire l'inflammation oculaire dans le cadre de la chirurgie de la cataracte. Dans l'étude la plus récente (Notivol et al., 2004), le pourcentage de patients ayant eu un score d'inflammation égal à zéro à J8 a été de 51 % dans le groupe dexaméthasone-tobramycine versus 21 % dans le groupe tobramycine seule ( $p < 0,05$ ) ;
- aucune différence significative n'a été mise en évidence versus une autre association corticoïde antibiotique, MAXIDROL (dexaméthasone, néomycine, polymyxine B) dans le cadre de la chirurgie de la cataracte ;
- l'association dexaméthasone-tobramycine (TOBRADEX) n'a pas démontré sa supériorité par rapport à l'absence de traitement médicamenteux dans le cadre de la chirurgie du strabisme.

**Par conséquent, l'intérêt d'ajouter un corticoïde local à un antibiotique local a été démontré uniquement pour l'association dexaméthasone-tobramycine (TOBRADEX) dans le cadre de la chirurgie de la cataracte.**

Dans le traitement local antiinflammatoire et antibactérien des infections oculaires à composante inflammatoire, 2 études ont comparé l'association dexaméthasone-tobramycine à un antibiotique seul. **Celle-ci ont des résultats contradictoires, toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec précaution dans la mesure compte tenu de la faible qualité méthodologique de ces études :**

- l'étude de Torkildsen et al. (2011) randomisée en simple aveugle, réalisée chez des patients ayant une blépharite/blépharoconjonctivite a montré la supériorité de l'association par rapport à l'azithromycine sur un score total de 7 symptômes oculaires ;
- l'étude de Wu Ay et al (2016), randomisée, ouverte réalisée chez des patients ayant un chalazion, n'a pas montré de différence en termes de guérison après 4 semaines de traitement entre les 3 groupes de traitement : compresse chaude sur les paupières (21 %), compresse chaude + tobramycine (16 %) et compresse chaude + l'association dexaméthasone-tobramycine (18 %) (NS).

Ces associations corticoïde + antibiotique(s) administrées par voie oculaire comportent des risques importants liés, d'une part, à la présence du corticoïde, en particulier en cas d'utilisation prolongée (hypertension oculaire et/ou glaucome avec lésion du nerf optique et une cataracte, et risques systémiques y compris les risques systémiques liés à l'utilisation prolongée des corticoïdes topiques en lien avec la grossesse et l'allaitement) et d'autre part, à la présence de l'antibiotique (réactions d'hypersensibilité aux aminosides topiques, locales ou généralisées, risque de sensibilité croisée aux autres aminosides). **La néomycine a été identifiée comme provoquant particulièrement des réactions cutanées et/ou allergiques en cas d'administration locale lors de la réévaluation par l'ANSM en 2007 des médicaments dermatologiques contenant de la néomycine, ce qui a conduit au retrait de l'AMM de ces médicaments. Il existe également des risques potentiels de neurotoxicité, d'ototoxicité et néphrotoxicité tels qu'observés avec les aminosides par voie systémique et de résistance aux antibiotiques en cas d'administration prolongée, notamment une résistance fongique.**

Selon les recommandations de l'Afssaps de 2011 sur l'"Antibioprophylaxie en chirurgie oculaire"<sup>4</sup>, l'antibioprophylaxie dans le cadre de la chirurgie de la cataracte repose principalement sur l'injection dans la chambre antérieure du céfuroxime en fin d'intervention, en l'absence de contre-indication à l'administration de céphalosporines (Grade B). En cas de contre-indication (antécédent d'allergie aux céphalosporines), une prise de lévofloxacine par voie orale est recommandée chez les patients à risque.

Dans les autres chirurgies à globe ouvert, chez les patients à risque, il est recommandé d'administrer de la lévofloxacine par voie orale avant l'intervention.

Par ailleurs, un traitement antibiotique topique est recommandé en post-opératoire dans la chirurgie de la cataracte et les autres chirurgies à globe ouvert et les ponctions ou injections jusqu'à étanchéité des incisions.

Elle n'est pas recommandée en pré-opératoire sauf pour certaines chirurgies réfractives cornéennes (une goutte de collyre à large spectre dans l'heure précédant l'acte).

L'antibioprophylaxie n'est pas recommandée en cas de ponction de chambre antérieure, ponction de liquide sous-rétinien dans le décollement de rétine *ab externo* et la chirurgie à globe fermé.

Les recommandations de l'Afssaps (2004<sup>55</sup> ci-dessus **Erreur ! Signet non défini.** et 2011<sup>5</sup>) rappellent que le traitement antibiotique doit être de courte durée, sauf cas particulier, afin de diminuer le risque de résistance aux antibiotiques et que la prévention des infections nosocomiales passe avant tout par des mesures d'hygiène et de l'asepsie.

Dans la synthèse rédigée en 2015 par l'Institut de veille sanitaire (InVS) et l'ANSM sur la consommation d'antibiotiques et la résistance aux antibiotiques<sup>13</sup>, ont mis en exergue l'ampleur du phénomène de l'antibiorésistance en France et dans le monde qui représente un problème grave de santé publique.

L'œdème maculaire cystoïde (OMC) et le syndrome toxique du segment antérieur (TASS) sont des complications de la chirurgie oculaire qui peuvent nécessiter un traitement antiinflammatoire local.

## 010.2 Conclusion

### 10.2.1 Dans la chirurgie oculaire

En conséquence, compte tenu des données disponibles, une association fixe topique corticoïde + antibiotique peut avoir un intérêt dans le traitement de première intention des réactions inflammatoires oculaires consécutives à l'acte chirurgical et dans le but de prévenir les complications infectieuses oculaires post-opératoires. Toutefois, les durées de traitement étant différentes pour les corticoïdes (traitement de plusieurs semaines avec décroissance des doses après 15 jours de traitement) et les antibiotiques (jusqu'à fermeture des incisions, soit 8 à 10 jours au maximum) et en raison du risque d'antibiorésistance, ces associations n'ont d'intérêt que sur la période de traitement de l'antibiotique, soit 8 à 10 jours au maximum.

**Par conséquent, les associations fixes ophtalmiques corticoïde + antibiotique(s) sont des traitements de première intention dans la prise en charge précoce des complications infectieuses et inflammatoires dans les suites de la chirurgie oculaire. Leur prescription doit être limitée à la durée de traitement par l'antibiotique (soit 8 à 10 jours, jusqu'à fermeture des incisions).**

### 10.2.2 Dans les infections oculaires à composante inflammatoire

Dans le cadre du traitement anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil et de ses annexes au cours des infections oculaires à composante inflammatoire, les données fournies pour ces associations ne permettent pas d'étayer l'intérêt des spécialités ophtalmiques corticoïde + antibiotique(s) dans ces affections. Toutefois, selon l'avis des experts, l'association d'un corticoïde topique à un antibiotique topique pourrait avoir un intérêt dans de rares situations en cas de réaction inflammatoire importante lors d'une blépharite, d'un chalazion, d'un orgelet ou d'un abcès de la cornée.

Plus spécifiquement, en cas d'abcès de la cornée, une association corticoïde + antibiotique(s) pourra être administrée une fois obtenu le contrôle de l'infection (sur un temps très court). En cas d'orgelet, ce type d'association sera réservée aux formes récidivantes très inflammatoires.

Les conjonctivites infectieuses sont le plus souvent d'origine virale et bénignes, se guérissant spontanément avec un lavage oculaire. Le traitement antibiotique est réservé aux formes sévères de conjonctivite infectieuse et l'association d'un corticoïde n'est pas justifiée.

**Par conséquent, les associations fixes ophtalmiques corticoïde + antibiotique(s) sont des traitements de 2<sup>ème</sup> intention dans les infections à composante inflammatoire, à l'exclusion des conjonctivites infectieuses, et sont à réserver aux formes très inflammatoires. Leur prescription doit être limitée à la durée du traitement antibiotique (soit 8 jours au maximum). Dans les autres situations incluant les conjonctivites infectieuses, ces spécialités n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique.**

### ▀ CHIBRO-CADRON (phosphate de dexaméthasone, sulfate de néomycine)

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 21 octobre 2020 Date d'adoption : 17 février 2021
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>CHIBRO-CADRON, collyre</u> Flacon de 5 ml (CIP : 34009 302 174 1 2)
Demandeur	THEA FRANCE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	1 <sup>ère</sup> autorisation le 11/04/1962 validée le 2 septembre 1992 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	S01CA01 (corticoïde et antiinfectieux en association)

### ▀ FRAKIDEX (dexaméthasone, framycétine)

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 21 octobre 2020 Date d'adoption : 17 février 2021
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>FRAKIDEX, collyre en solution</u> Flacon compte-gouttes de 5 ml (CIP : 34009 300 674 4 4) <u>FRAKIDEX, pommade ophtalmique</u> Tube de 5 g (CIP : 34009 326 452 1 3)
Demandeur	CHAUVIN
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	16 avril 1997 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	S01CA01 (corticoïde et antiinfectieux en association)

### ▀ MAXIDROL (dexaméthasone, sulfate de néomycine, sulfate de polymyxine B)

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 21 octobre 2020 Date d'adoption : 17 février 2021
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>MAXIDROL, collyre</u> Flacon de 3 ml (CIP : 34009 306 525 3 4) <u>MAXIDROL, pommade ophtalmique</u> Tube de 3,5 g (CIP : 34009 319 835 6 9)
Demandeur	NOVARTIS PHARMA S.A.A.

Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Collyre : 21 décembre 1976, validée le 30 décembre 1991 (procédure nationale) Pommade ophtalmique : 2 mai 1976, validée le 31 décembre 1997 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	S01CA01 (corticoïde et anti-infectieux en association)

#### ► **STERDEX (dexaméthasone, oxytétracycline)**

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 21 octobre 2020 Date d'adoption : 17 février 2021
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>STERDEX, pommade ophtalmique en récipient unidose</u> Boîte de 12 récipients unidoses (CIP : 34009 313 841 4 4)
Demandeur	THEA FRANCE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Autorisation du 15 mai 1973 validée le 15 décembre 1997 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	S01CA01 (corticoïde et anti-infectieux en association)

#### ► **TOBRADEX (dexaméthasone, tobramycine)**

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 21 octobre 2020 Date d'adoption : 17 février 2021
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>TOBRADEX, collyre en suspension</u> Flacon de 5 ml (CIP : 34009 344 299 7 2 4)
Demandeur	NOVARTIS PHARMA S.A.S.
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	25 septembre 1997 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	S01CA01 (corticoïde et anti-infectieux en association)