

# Origine et réponse autour des contaminations microbiennes des collyres multidoses avec ou sans conservateurs sont dues à la contaminations

7,7 % à 100 % des contaminations microbiennes des collyres multidoses ou unidoses sont dues à la contamination des embouts des comptes gouttes ophtalmiques

Tribune basée sur la synthèse de l'article de revue paru dans *Pharmaceutics* «Highlighting the Microbial Contamination of the Dropper Tip and Cap of In-Use Eye Drops, the Associated Contributory Factors, and the Risk of Infection: A Past-30-Years Literature Review», et réalisée par **Pr Christine ROQUES**, Professeur émérite de l'Université Paul Sabatier – UFR Santé – Département Pharmacie UMR 5503 (UPS-INP-CNRS) – Laboratoire de Génie Chimique ; **Docteur Maxime ROCHER**, Chef de clinique - Assistant des Hôpitaux - Service d'ophtalmologie, CHU de Limoges, UMR Inserm 1092, RESINFIT, Université de Limoges ; **Pr Laurent KODJIKIAN**, Service d'Ophtalmologie de l'Hôpital de la Croix-Rousse CHU de LYON, Hospices Civils de Lyon & Université de Lyon 1 ; **Pr Katia ISKANDAR**, Professeur associé, Université Libanaise, département Pharmacie. Consultante, ministère de la Santé au Liban, département Pharmacovigilance ; **Docteur Loïc MARCHIN**, co-fondateur et Président de Pylote SAS.

---

## Origin and response to microbial contamination of multidose eye drops with or without preservatives

7.7% to 100% of microbial contamination of multi-dose or single-dose eye drops are attributable to the contamination of the dropper tip and cap

Tribune based on the synthesis of the review article published in *Pharmaceutics* "Highlighting the Microbial Contamination of the Dropper Tip and Cap of In-Use Eye Drops, the Associated Contributory Factors, and the Risk of Infection: A Past-30-Years Literature Review" and carried out by **Pr Christine ROQUES**, Professor Emeritus of the Paul Sabatier University - Health UFR - Pharmacy Department UMR 5503 (UPS-INP-CNRS) - Chemical Engineering Laboratory; **PhD Maxime ROCHER**, Chief of Clinic - Assistant of Hospitals - Ophthalmology Service, University Hospital of Limoges, UMR Inserm 1092, RESINFIT, University of Limoges; **Pr Laurent KODJIKIAN**, Ophthalmology Service of the Croix-Rousse Hospital of Lyon, Hospices Civils de Lyon & University of Lyon 1; **Pr Katia ISKANDAR**, Associate Professor, Lebanese University, Pharmacy Department. Consultant, Ministry of Health in Lebanon, Pharmacovigilance Department; **PhD Loïc Marchin**, Co-founder and President of Pylote SAS

L'œil est un organe ultra performant, au fonctionnement complexe <sup>[1]</sup>. Néanmoins, c'est aussi un organe fragile qui peut être affecté par des maladies diverses d'origines infectieuse, inflammatoire, métabolique, dégénérative ou autres. Les effets du vieillissement sur la vision varient du changement provoquant de légères irritations à des maladies oculaires graves <sup>[2]</sup>. Selon le rapport mondial sur la vision publié par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2020, les affections oculaires sont

extrêmement fréquentes et devraient augmenter dans les décennies à venir <sup>[2]</sup>. Globalement, l'OMS estime qu'au moins 2,2 milliards de personnes sont atteintes d'une déficience visuelle ou de cécité parmi lesquelles la cataracte (65,2 millions), le glaucome (6,9 millions), les rétinopathies diabétiques (3 millions), et d'autres affections (37,1 millions)<sup>[2]</sup>. Ces maladies oculaires englobent aussi les infections ophtalmiques qui regroupent un grand nombre de pathologies variables par leur localisation et par la multiplicité des germes en cause. Les infections oculaires

sont dues à des bactéries, virus ou autres microbes et peuvent affecter la conjonctive, la cornée, la rétine, le nerf optique et les paupières<sup>[2-3]</sup>.

Certains types d'affections comme les infections oculaires peuvent être potentiellement évitées. C'est le cas, par exemple, de la conjonctivite (affection très fréquente du globe oculaire) et d'autres types d'infections plus rares mais qui peuvent entraîner des conséquences dévastatrices comme les kératites (inflammation de la cornée) et

“

Evolution significative de la gestion du risque microbiologique et du risque patient.

Significant evolution in microbiological and patient risk management.

Professeur Christine ROQUES

Professor Christine ROQUES

”

The eye is a complex organ characterized by specialized functions and structures <sup>[1-5]</sup>. A wide range of eye disorders is due to local triggers and systemic diseases <sup>[6]</sup>. The etiology can be attributable to multiple causes, such as age-related degenerative problems, infection, inflammation, and metabolic disorders <sup>[6]</sup>. The effect of ageing may vary from mild irritating changes to severe eye diseases <sup>[2]</sup>.

The World Health Organization (WHO) report on vision published in 2020 highlighted the global magnitude of eye conditions projected to increase in the future decades <sup>[2]</sup>. The WHO estimated that at least 2.2 billion people around the globe have a visual impairment or blindness <sup>[2]</sup>. These conditions include cataracts (65,2 million), glaucoma (6,9 million), diabetic retinopathy (3 million), and other eye disorders <sup>[2]</sup>.

Fortunately, a wide range of eye diseases can be prevented, particularly ocular infections <sup>[7]</sup>. Multiple types of bacteria, viruses, or fungi can affect the conjunctiva, cornea, eyelids, and to a lesser extent, the

les endophtalmies (infections du globe oculaire) [2,3].

Le traitement et la prévention des affections oculaires se basent principalement sur l'utilisation des collyres ou autres médicaments ophtalmiques à usage local. Toutefois, la contamination microbienne des collyres constitue en elle-même un facteur de risque avéré pouvant contribuer au développement d'infections liées à l'utilisation de ces médicaments chez les patients susceptibles (post-chirurgie, patients traités par les corticoïdes, utilisation prolongée des lentilles, etc.) [4]. Une revue de la littérature récemment publiée a montré que le taux de contamination microbienne des collyres multidoses ou unidoses (avec et sans agents conservateurs) varie entre 2 % et 94 % parmi lesquelles 7,7 % à 100 % sont dues à la contamination des embouts

des compte-gouttes ophtalmiques [4]. La contamination microbienne a été relevée après ouverture des collyres utilisés par les patients ou par des professionnels de santé, que ce soit à domicile, dans des cliniques privées, à l'hôpital ou même au bloc opératoire [4]. La contamination des collyres est due à un contact direct, notamment lors de l'instillation des gouttes, entre l'embout plastique du collyre et la surface oculaire, les paupières, les cils, le visage ou les mains [4]. L'âge avancé, la durée d'utilisation des collyres, le nombre d'instillations par jour, la manipulation des médicaments et la dextérité d'instillation limitée des patients, surtout âgés, augmentent le risque de contamination. Les germes identifiés sont classiquement des bactéries et des champignons. Le point le plus alarmant, concerne la présence de bactéries multirésistantes

qui ont été identifiées sur les collyres testés [4-7]. La contamination microbienne des embouts représente donc un risque majeur pour les patients susceptibles de déclencher des infections graves aux conséquences dévastatrices [5-7]. La contamination se retrouve majoritairement sur l'embout des collyres (20,2 %), dans les gouttes elles-mêmes (8,4 %) et enfin, dans le contenu du flacon (5 %) [4]. Sur le marché, il existe des aide-verseurs de collyre en plus des autres innovations développées pour prévenir principalement la contamination du contenu des collyres sans conservateurs, mais leur utilisation reste limitée.

En ce qui concerne le risque le plus significatif, la société Pylote apporte une solution unique en contribuant à une protection optimale contre la conta-

retina and optic nerve [6,7]. Eye infection manifestations may range from common non-vision-threatening conditions, such as conjunctivitis (inflammation of the conjunctiva), to rare vision-threatening conditions, such as keratitis (inflammation of the cornea) and endophthalmitis (infection of the interior of the eyes) [6,7]. Eye drops offer a non-invasive route for ocular drug delivery for therapeutic, preventive, and diagnostic purposes. They are sterile formulations available on the market, in general, as ready-to-use medications in a unit dose or multiple-dose containers [1,2]. Eye drops should remain sterile for the recommended duration of use from opening and during handling by the consumer [8,9]. Microbial contamination of the in-use eye is a risk of eye infection and a leading cause of potentially avoidable eye injury. This risk increases in extensive contact lens wear, ocular trauma, recent eye surgery, preexisting ocular diseases, lid deformity, and extended use

of certain medications such as corticosteroids [10]. Literature review showed that the microbial contamination rate of eye drops (containing or not a preservative) varied from 2% to 94%, among which 7.7% to 100% are attributable to the contamination of the dropper tip and cap [10]. Microbial contamination of eye drops was documented when used by patients at home and by healthcare professionals (HCP) in private clinics, in inpatient and outpatient settings, and in the operating room (OR) [10]. During the opening, recapping, and instillation of eye drops, the dropper tip may inadvertently get in direct touch with the fingertips or come in contact with the facial skin, eyelids, ciliary eyelashes, ocular surfaces, nose, and surprisingly, even the mouth [4]. Many factors can increase the risk of dropper tip contamination, including advanced age, duration of use, frequency of use, handle ability of the medication, and age-related physical difficulties [4].

Numerous studies showed that tested in-use eye drops were mainly contaminated at the dropper tip, followed by the drops and the residual content [4]. Microbial contamination of the dropper tip is a risk factor for serious eye infection in susceptible patients amenable to detrimental documented outcomes [10-14]. It is frequently due to bacteria and fungi. The most alarming problem is the isolation of multi-resistant bacteria in tested samples [10-13]. Multiple innovations, including assistive devices for eye drop administration and other technologies, are intended to prevent microbial contamination of the eye drops content. These devices may have inherent limitations related to their usability and applicability.

To address the risk of dropper tip contamination, Pylote offers an innovative green solution that provides optimal protection against microbial contamination of the dropper tip. Pylote technology

mination des embouts. Ce résultat est issu d'une décennie de recherche & développement et d'industrialisation. Il s'agit d'un outil de prévention breveté, une première mondiale, qui aide à protéger la santé en limitant le risque d'infection associé à la transmission de micro-organismes par les surfaces. Pylote a mis au point un procédé propre de « Pyrolyse Pulvérisée® », basé sur les principes de la chimie verte : sans déchet, utilisant l'eau comme unique solvant avec un processus continu de micro-fabrication en une seule étape pour obtenir des microsphères entièrement minérales. Ces microsphères sont non métalliques, sans nanoparticules et sans relargage pour tuer les micro-organismes indésirables. Elles sont mélangées et intégrées aux matières en utilisant les processus conventionnels existants,

aussi simplement qu'un changement de couleur, pour rendre leurs surfaces auto-décontaminantes. Ce processus n'implique aucun changement d'aspect du produit « activé », ni de son mode d'utilisation. Cette technologie a été certifiée efficace contre les bactéries gram-positive, gram-négatif (souches susceptibles et résistantes), des virus (dont l'un responsable de la conjonctivite) et des champignons<sup>[8]</sup>. Leur composition chimique, 100 % minérale, est listée dans les pharmacopées, notamment Européennes, comme additifs autorisés pour les applications parentérales (dont font partie les collyres ophtalmiques)<sup>[9]</sup>. Le mécanisme d'action novateur de cette technologie est basé sur une réaction cyclique entre l'oxygène, l'eau et ces microsphères qui agissent en tant que donneur d'électrons, et dont les la-

cunes d'oxygène présentes à leurs surfaces contribuent à la formation des radicaux hydroxyles capables de tuer les germes contaminants. Les microsphères minérales ne sont pas consommées ni relarguées<sup>[9,10]</sup>. Cela permet une activité immédiate, permanente, stable et sans effets secondaires.

La technologie antimicrobienne minérale de Pylote contribue ainsi à un changement révolutionnaire du paradigme de prévention de la contamination pour de nombreuses applications. Le risque de contamination pouvant déclencher des infections est établi dans l'ophtalmologie (produits conservés ou non) ainsi que dans les produits de la sphère ORL, et plus globalement pour toutes les applications à usage répété et/ou partagé. La prévention des contaminations



Idée révolutionnaire pour un besoin actuel non couvert.

Revolutionary idea for an open need.



Professeur Laurent KODJIKIAN  
Professor Laurent KODJIKIAN

microbiennes liées à l'embout des collyres permet d'éviter des infections et par la suite, les affections oculaires pouvant aboutir à la cécité <sup>[4,7]</sup>. En plus d'apporter une protection significative pour la santé, l'activation des produits par la technologie Pylote permet de réduire les coûts directs et indirects engendrés par les infections associées et de minimiser la consommation de ressources et l'émission de déchets. Une étude menée aux États-Unis en 2016 a montré que les coûts directs et indirects du traitement de la conjonctivite (Infection la plus fréquente de l'œil) sont estimés à plus de 1 milliard de dollars par an <sup>[11]</sup>. Une autre étude, publiée en 2010, a examiné l'im-

pact financier et environnemental de la réduction à zéro du risque de contamination de l'embout des compte-gouttes dues à l'utilisation des minimales (dose unitaire) <sup>[12]</sup>. Les résultats ont montré que les coûts associés varient entre 2,75 et 4,6 millions GBP par an, tandis que le nombre prévu de déchets générés est estimé entre 6,85 et 11,42 tonnes pour les déchets de papier et 12,69 à 21,15 tonnes pour les déchets plastiques <sup>[12]</sup>.

Un compte-goutte multidose activé par la technologie Pylote nécessite environ 16 fois moins de plastique que des formes à usage unique, pour une même durée de traitement.

## Références

- 1.- L'anatomie de l'œil. <https://www.guide-vue.fr/l-anatomie-l-oeil>. (Accessed 11/09/2022)
- 2.- Rapport mondial sur la vision [World report on vision]. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2020. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO. (Accessed 10/25/2022).
- 3.- Principale infections oculaires et périoculaires. <https://microbiologiemedicale.fr/infections-oculaires-perioculaires-conjonctivite/> (Accessed 11/09/2022)
- 4.- Iskandar, K., Marchin, L., Kodjikian, L., Rocher, M., & Roques, C. (2022). Highlighting the Microbial Contamination of the Dropper Tip and Cap of In-Use Eye Drops, the Associated Contributory Factors, and the Risk of Infection: A Past-30-Years Literature Review. *Pharmaceutics* 14(10), 2176.
- 5.- Templeton III, W. C., Eiferman, R. A., Snyder, J. W., Melo, J. C., & Raff, M. J. (1982). Serrata

consists of mineral microspheres manufactured via a one-step green clean-tech manufacturing process using water as a unique solvent (Pyrolyse Pulvérisée®). The mineral microspheres are authorized additives for pharmaceutical containers in many areas and especially listed in the European Pharmacopeia <sup>[15]</sup>. Their mechanism of action relies on their electron donor characteristic that produces, in contact with water, reactive oxygen species (ROS), mainly OHO radicals <sup>[16]</sup>. The mechanism of action is not photo-activated and relies on the metal oxide surface defects called oxygen vacancies <sup>[17]</sup>. The highly oxidizing hydroxyl radicals generated on the surface of the microspheres lead to the destruction of a demonstrated wide array of microorganisms, including gram-positive bacteria (GPB), gram-negative bacteria (GNB) (susceptible and resistant strains), viruses (one of them is a leading cause of conjunctivitis), and fungi <sup>[15]</sup>. Pylote technology is non-release, waste-free, nano-free, mercury-free, and metal-free, intended to destroy invading microorganisms. The mineral microspheres can be incorporated in any porous and non-porous material (without any changes needed in the process of end-product

manufacturing), leading to the formation of a self-decontaminating surface, thus preventing microbial contamination.

The mineral microspheres exhibit an immediate, permanent, sustainable proven effect. This green innovation represents a decade of research, development, and industrialization. It is a world-premiere patented technology for preventing infection and subsequently minimizing the risk associated with microbial surface contamination without potentially causing an allergic reaction or patient harm. Product-incorporated mineral microspheres do not exhibit any changes in their characteristics and intended use compared with those without mineral microspheres. This technology is not only human friendly but also environment friendly. Activated multi-doses eye droppers needs approximately 16 times less plastic than unit dose containers for the same duration of use. Pylote technology contributes to reduced direct and indirect costs generated by consuming healthcare resources and waste production. A study conducted in 2016 IN the United States of America showed that the direct and indirect costs of treating conjunctivitis are approxima-

tely 1 billion USD per year <sup>[18]</sup>. Another study published in 2010 examined the financial and environmental impact of zero risk of dropper tip contamination related to minimals (unit dose formulations) <sup>[19]</sup>. Results showed that the associated costs varied between 2,75 et 4,6 million GBP per year and the amount of generated waste ranged between 6,85 et 11,42 tons of paper waste and 12,69 to 21,15 tons of plastic waste <sup>[19]</sup>. Pylote technology is shifting the paradigm of infection prevention by offering a wide array of applicability to prevent surface contamination, decrease the risk of infection, and minimize associated healthcare costs.

## References

1. Patel, A.; Cholkar, K.; Agrahari, V.; Mitra, A.K. Ocular drug delivery systems: An overview. *World J. Pharmacol.* 2013, 2, 47.
2. Dubald, M.; Bourgeois, S.; Andrieu, V.; Fessi, H. Ophthalmic drug delivery systems for anti-tuberculosis—A review. *Pharmaceutics* 2018, 10, 10.
3. Gaudana, R.; Ananthula, H.K.; Parenky, A.; Mitra, A.K. Ocular drug delivery. *AAPS J.* 2010, 12, 348–360.
4. Awwad, S.; Mohamed Ahmed, A.H.; Sharma, G.; Heng, J.S.; Khaw, P.T.; Brocchini, S.; Lockwood, A. Principles of pharmacology in the eye. *Br. J. Pharma-*

keratitis transmitted by contaminated eyedroppers. *American journal of ophthalmology*, 93(6), 723-726.

6.- Wasson, P. J., Boruchoff, S. A., Schein, O. D., & Kenyon, K. R. (1988). Microbial keratitis associated with contaminated ocular medications. *American journal of ophthalmology*, 105(4), 361-365.

7.- Donzis, P. B. (1997). Corneal ulcer associated with contamination of aerosol saline spray tip. *American journal of ophthalmology*, 124(3), 394-395

8.- Feuillolay, C., Haddioui, L., Verelst, M., Furiga, A., Marchin, L., & Roques, C. (2018). Antimicrobial activity of metal oxide microspheres: an innovative process for homogeneous incorporation into materials. *Journal of applied microbiology*, 125(1), 45-55.

9.- Applerot, G., Lipovsky, A., Dror, R., Perkas, N., Nitzan, Y., Lubart, R., & Gedanken, A. (2009). Enhanced antibacterial activity of nano-

crystalline ZnO due to increased ROS-mediated cell injury. *Advanced Functional Materials*, 19(6), 842-852.

10.- Brown Jr, G. E., Henrich, V., Casey, W., Clark, D., Eggleston, C., Andrew Felmy, A. F., ... & Zachara, J. M. (1999). Metal oxide surfaces and their interactions with aqueous solutions and microbial organisms.

11.- Pepose, J. S., Sarda, S. P., Cheng, W. Y., McCormick, N., Cheung, H. C., Bobbili, P., ... & Duh, M. S. (2020). Direct and indirect costs of infectious conjunctivitis in a commercially insured population in the United States. *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*, 14, 377.

12.- Somner, J. E. A., Cavanagh, D. J., Wong, K. K. Y., Whitelaw, M., Thomson, T., & Mansfield, D. (2010). The precautionary principle: what is the risk of reusing disposable drops in routine ophthalmology consultations and what are the costs of reducing this risk to zero?. *Eye*, 24(2), 361-363.

col. 2017, 174, 4205–4223.

5. L'anatomie de l'œil. <https://www.guide-vue.fr/l-anatomie-l-oeil>. (Accessed 11/09/2022)

6. Rapport mondial sur la vision [World report on vision]. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2020. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO. (Accessed 10/25/2022).

7. Principales infections oculaires et périoculaires. <https://microbiologiemedicale.fr/infections-oculaires-perioculaires-conjonctive/> (Accessed 11/09/2022)

8. Tovey, G.D. (Ed.) *Specialised Pharmaceutical Formulation*; Royal Society of Chemistry: London, UK, 2022; Volume 2.

9. Connor, A. J.; Severn, P. S. Force requirements in topical medicine use - The squeezability factor. *Eye* 2011, 25, 466–469.

10. Iskandar, K., Marchin, L., Kodjikian, L., Rocher, M., & Roques, C. (2022). Highlighting the Microbial Contamination of the Dropper Tip and Cap of In-Use Eye Drops, the Associated Contributory Factors, and the Risk of Infection: A Past-30-Years Literature Review. *Pharmaceutics*, 14(10), 2176.

11. Templeton III, W. C., Eiferman, R. A., Snyder, J. W., Melo, J. C., & Raff, M. J. (1982).

12. Serratia keratitis transmitted by contaminated eyedroppers. *American journal of ophthalmology*, 93(6), 723-726. 6. Wasson, P. J., Boruchoff, S. A., Schein, O. D., & Kenyon, K. R. (1988).

13. Microbial keratitis associated with contaminated ocular medications. *American journal of ophthalmology*, 105(4), 361-365.

14. Donzis, P. B. (1997). Corneal ulcer associated with contamination of aerosol saline spray tip. *American journal of ophthalmology*, 124(3), 394-395.

15. Feuillolay, C., Haddioui, L., Verelst, M., Furiga, A., Marchin, L., & Roques, C. (2018). Antimicrobial activity of metal oxide microspheres: an innovative process for homogeneous incorporation into materials. *Journal of applied microbiology*, 125(1), 45-55.

16. Brown Jr, G. E., Henrich, V., Casey, W., Clark, D., Eggleston, C., Andrew Felmy, A. F., ... & Zachara, J. M. (1999). Metal oxide surfaces and their interactions with aqueous solutions and microbial organisms.

17. Applerot, G., Lipovsky, A., Dror, R., Perkas, N., Nitzan, Y., Lubart, R., & Gedanken, A. (2009). Enhanced antibacterial activity of nano-crystalline ZnO due to increased ROS-mediated cell injury. *Advanced Functional Materials*, 19(6), 842-852.

18. Pepose, J. S., Sarda, S. P., Cheng, W. Y., McCormick, N., Cheung, H. C., Bobbili, P., ... & Duh, M. S. (2020). Direct and indirect costs of infectious conjunctivitis in a commercially insured population in the United States. *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*, 14, 377.

19. Somner, J. E. A., Cavanagh, D. J., Wong, K. K. Y., Whitelaw, M., Thomson, T., & Mansfield, D. (2010). The precautionary principle: what is the risk of reusing disposable drops in routine ophthalmology consultations and what are the costs of reducing this risk to zero?. *Eye*, 24(2), 361-363.