



## Iatrogénicité des collyres anti-infectieux en ophtalmologie

Yvon-Gauthier Muller, Charlotte Errera, Gabrielle Gomart, Tristan Bourcier

*Une certaine ambivalence ressort de l'utilisation des collyres anti-infectieux en ophtalmologie : d'une part, les concentrations et les posologies doivent être suffisamment importantes pour permettre de lutter efficacement contre l'agent infectieux ; d'autre part, leur toxicité locale n'est pas négligeable, entraînant souvent retards de cicatrisation et kératites toxiques. Le rôle du clinicien est alors de savoir distinguer ces lésions de celles engendrées par l'infection et l'inflammation en elles-mêmes. Cet article se propose de faire la synthèse de la iatrogénie des anti-infectieux administrés par voie topique dans la prise en charge des kératites infectieuses.*

L'utilisation des anti-infectieux et la gestion de leur iatrogénie repose sur un équilibre ténu entre efficacité et toxicité. Cet équilibre devra être géré pour chaque patient grâce à des observations cliniques attentives et rapprochées. D'un point de vue physiopathologique, cette toxicité correspond à des dommages tissulaires ou à une perturbation des fonctions cellulaires, avec ou sans réponse inflammatoire associée. Ces dommages peuvent intervenir par cytotoxicité directe ou par des mécanismes indirects tels que la réduction de la stabilité du film lacrymal ou de la sécrétion lacrymale. Elle peut être induite directement par le principe actif, par les conservateurs qui lui sont adjoints, par des produits de dégradation du principe actif ou par des contaminants. Elle peut aussi être la conséquence du pH ou de l'osmolarité de la solution, effet particulièrement présent pour les collyres renforcés. On peut également noter que cette toxicité locale induit à l'instillation un réflexe de larmoiement qui a pour conséquence de diminuer la concentration en principe actif. À côté de ces effets toxiques, la iatrogénie passe également par les réactions allergiques (notamment hypersensibilité de type I et IV).

L'ensemble des données rassemblées à l'issue de notre revue est présenté de manière synthétique dans le *tableau*. Les effets adverses des anti-infectieux par voie systémique ne sont pas abordés. Par ailleurs, la iatrogénie des anti-infectieux peut aussi être la conséquence d'un mésusage, cet aspect ne sera pas non plus développé ici.

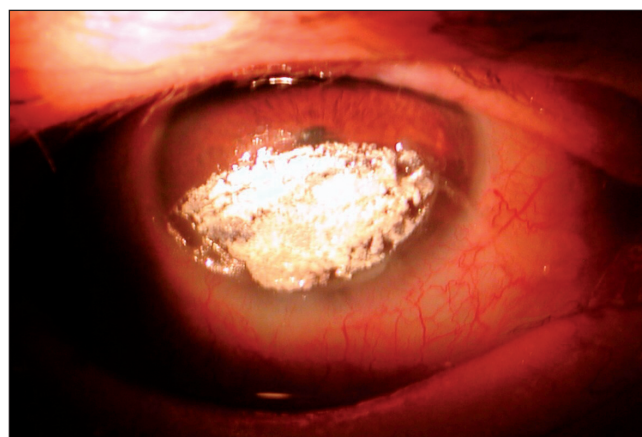


Figure 1. Dépôts de ciprofloxacine.

### Conclusion

La prise en compte de la iatrogénie présente une importance clinique toute particulière pour les collyres anti-infectieux. La connaissance des effets toxiques inhérents à leur utilisation est un prérequis indispensable à une prise en charge efficace des kératites infectieuses. Les données épidémiologiques sur la fréquence de ces événements indésirables restent cependant limitées. Néanmoins il appartient à chaque clinicien d'en tenir compte et d'apprécier pour chaque patient le rapport entre efficacité et tolérance des traitements prescrits.

Service d'ophtalmologie, CHU de Strasbourg

# Dossier

**Tableau.** Toxicité des collyres anti-infectieux utilisés dans le traitement des kératites infectieuses. Données mises à jour en septembre 2020.

Famille	Molécule	Collyre/pommade disponible	Toxicité/effets secondaires
<b>ANTIBIOTIQUES</b>			
Céphalosporines	Céfazoline	Collyre renforcé 50 mg/mL	Allergie Céfazoline en collyre fortifié : peu toxique, peu de retard de cicatrisation
	Ceftazidime	Collyre renforcé 12,5 ou 20 ou 50 mg/mL	
	Céfotaxime	Collyre renforcé 50 mg/mL	
<b>Pénicillines</b>			
Carboxypénicilline	Ticarilline	Collyre renforcé 7 mg/mL	Allergie +++ (réactions anaphylactiques), blépharite allergique (16% des patients) Toxicité locale
Uréidopénicilline	Pipéraciline	Collyre renforcé 20 mg/mL	
Glycopeptides	Vancomycine	Collyre renforcé 25 ou 50 mg/mL	Toxicité locale
Aminosides	Gentamicine	Collyre renforcé 15 mg/mL Indobiotic® (associé à indométacine)	Toxicité locale : kératite ponctuée superficielle, pseudomembranes, retard de cicatrisation, hyperhémie conjonctivale Allergie Prurit palpébral et œdème palpébral Lié à la présence de chlorure de benzalkonium (collyre) : eczéma de contact, irritation Tobramycine la moins toxique Néomycine la plus allergisante, notamment lors d'utilisation prolongée
	Amikacine	Collyre renforcé 25 à 30 mg/mL	
	Néomycine	Chibro Cadron® (associé à dexaméthasone) Maxidrol® (associé à polymyxine B et dexaméthasone) Cébémyxine® (associé à polymyxine B) Atebémyxine® (associé à polymyxine B)	
	Tobramycine	Tobrex® 0,3% Tobrabact® 0,3% Tobradex® (associé à dexaméthasone) Collyre renforcé 20 mg/mL	
Fluoroquinolones	Ofloxacin	Exocine® 0,3% Monoox® 1,5 mg/0,5 mL Quinofree® 1,5 mg/0,5 mL	Dépôts blancs crayeux, parfois cristaux au niveau d'une altération épithéliale. Plus fréquents avec ciprofloxacine. Ne diminuent pas l'effet anti-infectieux. Peu toxiques. Moins toxiques que les aminosides et les collyres fortifiés Goût amer après instillation Allergie Résistances bactériennes (risque d'échec en monothérapie) Moxifloxacine la moins toxique
	Norfloxacine	Chibroxine® 0,3%	
	Ciprofloxacine	Ciloxan® 0,3%	
	Moxifloxacine	Vigamox® 0,5% [ATUn]	
Rifamycine	Rifamycine	Rifamycine Chibret® 1 MUI/100 mL	Coloration des sécrétions en jaune-orangé Toxicité locale Allergie (conservateurs disulfite de potassium et thiomersal) Résistances bactériennes rapides (risque d'échec en monothérapie)
Macrolides	Azythromycine	Azyter® 15 mg/g	Bien toléré Gêne oculaire lors de l'instillation Toxicité locale (conservateur chlorure de benzalkonium) Résistances bactériennes (risque d'échec en monothérapie)
Tétracyclines	Chlortétracycline	Auréomycine Evans® 1%	Irritation oculaire Réaction d'hypersensibilité et eczéma de contact en cas d'emploi prolongé

**Suite Tableau.** Toxicité des collyres anti-infectieux utilisés dans le traitement des kératites infectieuses.

Données mises à jour en septembre 2020.

Famille	Molécule	Collyre/pommade disponible	Toxicité/effets secondaires
<b>ANTIBIOTIQUES</b>			
Pénicillines			
Fusidanes	Acide fusidique	Fucithalmic® 1%	Allergie
Oxazolidinédione	Linézolide	Collyre renforcé 2 mg/mL	Allergie
Polypeptide	Bacitracine	Collyre renforcé 5 000 UI/mL	Allergie de contact Pas de toxicité locale ni retard de cicatrisation
Phénicolés	Chloramphénicol	Chloramphénicol 0,4 ou 0,5% (non commercialisé en France)	Généralement très bien toléré, peu de toxicité locale ni retard de cicatrisation Aplasies médullaires idiosyncrasiques
Polymyxine B	Polymyxine B	Cébémixine® (associé à néomycine) Atébémixine® (associé à néomycine) Maxidrol® (associé à polymyxine B et dexaméthasone)	Toxicité locale faible Allergie rare
<b>ANTIVIRAUX</b>			
	Trifluridine	Virophtha® 1%	Toxicité épithéliale importante Allergie Dysplasie épithéliale
	Aciclovir	Zovirax® 2% (non commercialisé en France)	Kératoconjonctivite toxique Meilleure tolérance que la trifluridine
	Ganciclovir	Virgan® 0,15%	Toxicité épithéliale modérée Meilleure tolérance que l'aciclovir topique
<b>ANTIFONGIQUES</b>			
Polyènes	Amphotéricine B	Collyre renforcé 0,15 ou 0,25%	Toxicité locale : kératite ponctuée superficielle, retard de cicatrisation épithéliale, œdème stromal, chémosis Coloration jaune-vert de la cornée et de la conjonctive Ambisome® (amphotéricine B liposomale) collyre est mieux toléré que fungizone® mais onéreux Peu d'allergies
	Natamycine	Natacyn® 5% [ATUn]	Dépôts blancs à la surface de l'ulcère Peu de toxicité locale Hyperhémie conjonctivale, chémosis, follicules, kératite ponctuée superficielle, ulcérations épithéliales
5-Fluorocytosine	5-Fluorocytosine	Collyre renforcé 1%	Peu de toxicité Induction de résistances y compris en cours de traitement (jamais de prescription en monothérapie, association à amphotéricine)

**Suite Tableau.** Toxicité des collyres anti-infectieux utilisés dans le traitement des kératites infectieuses.

Données mises à jour en septembre 2020.

Famille	Molécule	Collyre/pommade disponible	Toxicité/effets secondaires
<b>ANTIFONGIQUES</b>			
Azolés			
Imidazolés	Miconazole	Collyre renforcé 1%	Imidazolés généralement bien tolérés mais toxicité épithéliale sévère possible, notamment avec miconazole Miconazole : toxicité épithéliale, KPS Kétoconazole : irritation, sensation de brûlure Éconazole, fluconazole : irritation Clotrimazole : sensation de brûlure, dermatite de contact
	Kétoconazole	Collyre renforcé 1 à 2%	
	Éconazole	Collyre renforcé 2%	
	Clotrimazole		
Triazolés	Fluconazole	Collyre renforcé 0,2%	Triazolés moins toxiques Itraconazole : vision floue à l'instillation, gêne oculaire, hyperhémie conjonctivale, sécheresse oculaire Posaconazole, voriconazole : photophobie, modifications transitoires de la vision des couleurs
	Itraconazole	Collyre renforcé 1%	
	Voriconazole	Collyre renforcé 1%	
	Posaconazole		
Échinocandines	Caspofungine	Collyre renforcé 0,5%	Peu de toxicité (mais données limitées)
<b>ANTI-AMIBIENS</b>			
Biguanides	PHMB (poly-hexaméthylène biguanide)	Collyre renforcé 0,02%	Cataracte blanche, mydriase permanente rapportés (possible réponse idiosyncrasique ou liée à la pathologie initiale)
	Chlorhexidine	Collyre renforcé 0,02%	
	Picloxydine	Vitabact® 0,05%	
Diamidines aromatiques	Propamidine	Brolène® 0,10% (ATU)	Conjonctivite toxique après plusieurs semaines de traitement
	Hexamidine	Désomédine® 0,1%	

**Pour en savoir plus**

Pisella P-J, Baudouin C, Hoang-Xuan T. Société française d'ophtalmologie. Surface Oculaire. Rapport Sfo 2015. Paris:Elsevier-Masson. 2015.  
Bourcier T, Bouheraoua N, Gomart G *et al.* Kératites bactériennes. EMC - Ophthalmologie 2019;37(1):1-12 [Article 21-200-D-22].  
Bourcier T, Letsch J, Sauer A *et al.* Kératites amibiennes. EMC - Oph-

talmologie 2013;10(3):1-7 [Article 21-200-D-25].  
T. Bourcier, A. Sauer, A. Dory, J. Denis, M. Sabou. Kératites fongiques. EMC - Ophthalmologie 2017;14(4):1-7 [Article 21-200-D-27].  
Mannis MJ, Holland EJ. Cornea. Fourth edition. Edinburgh; N.Y: Elsevier; 2017.