

Les antibiotiques dans le traitement des infections bactériennes de la surface oculaire

Antoine Heitz, Tristan Bourcier

Dans le traitement des infections bactériennes de la surface oculaire, la voie topique reste recommandée car la biodisponibilité est égale ou supérieure à celle de l'antibiothérapie générale. Parfois, un traitement oral au long cours peut être indiqué, comme dans les meibomites. Mais dans tous les cas, les indications thérapeutiques dépendent de la présence ou non de facteurs de risque et de gravité qu'il est important de connaître. Cet article donne des indications pratiques sur le traitement antibiotique des différentes infections bactériennes de la surface oculaire : conjonctivites ou kératites bactériennes, blépharites postérieures ainsi que les autres pathologies de surface (orgelet et chalazion). Il précise le spectre d'activité des familles d'antibiotiques utilisées par voie topique, avec les spécialités correspondantes.

Les indications thérapeutiques des antibiotiques en ophtalmologie sont variées et dominées par les infections bactériennes de la surface oculaire. En effet, celle-ci constitue une barrière anatomique en contact permanent avec le milieu extérieur dont les structures sont les plus fréquemment atteintes par les infections bactériennes. Ces dernières constitueront logiquement une indication à la prescription d'antibiotiques, le plus souvent sous forme topique car cela permet d'obtenir des doses *in situ* bien supérieures à n'importe quelle autre voie, même systémique.

Parfois, une antibiothérapie par voie topique ou par voie générale est recommandée dans des atteintes de la surface oculaire malgré l'absence d'infection bactérienne active, voire en l'absence totale d'infection. C'est le cas des antibioprophylaxies recommandées dans les gestes endo-oculaires ou encore de l'antibiothérapie par voie générale qui est utilisée lors du traitement d'une blépharite postérieure essentiellement pour son action anti-inflammatoire.

La voie topique reste recommandée pour le traitement des infections superficielles

D'une façon générale, une antibiothérapie permet d'abaisser la quantité de bactéries présentes au site infectieux afin de favoriser les mécanismes de défenses immunitaires naturels. Il faut pour cela obtenir au sein des tissus des concentrations efficaces supérieures aux concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour une bactérie donnée et inférieures aux concentrations toxiques.

Les traitements antibiotiques en ophtalmologie peuvent être administrés sous une grande variété de galéniques selon l'indication thérapeutique :
- sous forme topique (collyres, pommades, gels) pour le traitement des conjonctivites et des kératites bactériennes, des blépharites antérieures, des chalazions et orgelets ou pour l'antibioprophylaxie après injection intravitréenne et chirurgie endo-oculaire,
- sous forme per os lors d'une blépharite postérieure,
- sous forme intraveineuse, voire intravitréenne, lors d'un traumatisme à globe ouvert.

L'Afssaps a publié en 2004 des recommandations pour l'utilisation des antibiotiques locaux et a confirmé qu'en ophtalmologie la voie topique reste recommandée pour le traitement des infections superficielles car la biodisponibilité est égale ou supérieure à celle de l'antibiothérapie générale et qu'elle permet de traiter la plupart des infections graves de la surface oculaire [1]. Une goutte de collyre instillée à la surface oculaire traverse la barrière cornéenne, conjonctivale, lymphatique et sclérale et aboutit à la pénétration intraoculaire de 5 % du principe actif, tandis que par voie systémique, le principe actif doit traverser les barrières hémato-oculaires et se retrouve à des

Service d'ophtalmologie, Nouvel Hôpital Civil, Strasbourg

doses inférieures au nanogramme par millilitre dans l'œil.

La concentration d'antibiotiques *in situ* diminue ensuite progressivement au cours du temps en raison de la dilution dans le film lacrymal, de la résorption au niveau de la conjonctive, de l'élimination par les canaux lacrymaux et de la pénétration dans la cornée, voire dans la chambre antérieure. De plus, lorsqu'il existe une rupture de la barrière cornéenne, cela favorise encore une meilleure pénétration intracornéenne du principe actif.

Ce dernier doit rester à la surface oculaire pendant un temps de contact maximal, qui dépend de la viscosité, du pH, de l'osmolarité, du type de molécule et des excipients contenus dans le collyre.

D'autre voie d'administration sont en cours d'évaluation, comme l'injection intrastromale mais qui semble avoir une toxicité endothéliale, ou via des dispositifs de lentilles souples hydrogel imprégnées d'antibiotiques [2].

Les indications thérapeutiques dépendent de la présence ou non de facteurs de risque et de gravité

Les indications des traitements antibiotiques découlent de leurs mécanismes d'action au niveau de la surface oculaire : une action antibactérienne, efficace pour traiter les infections de la surface oculaire, et une action anti-inflammatoire, utile pour traiter les dysfonctionnements meibomiens.

Les indications des traitements antibactériens sont principalement les pathologies bactériennes accessibles à un traitement local, donc de surface : orgelets, chalazions, conjonctivites, kératites et blépharites antérieures.

Les blépharites postérieures liées à un dysfonctionnement des glandes meibomiennes de stade modéré à sévère peuvent être traitées par une antibiothérapie orale au long cours, efficace pour son action anti-inflammatoire locale au même titre que dans le traitement de la rosacée cutanée.

Mais dans tous les cas, les indications thérapeutiques dépendent de la présence ou non de facteurs de risque (*tableau I*) et de gravité (*tableau II*).

Tableau I. *Facteurs de risque d'infections graves.*

Locaux	Généraux	En cas de chirurgie oculaire Antibioprophylaxie recommandée*
• Pathologie locale sous-jacente : syndrome sec, dystrophie de cornée… • Chirurgie oculaire récente • Port de lentilles de contact • Trouble statique palpébrale • Corticothérapie locale	• Terrain : - monophtalmie - immunodépression - diabète • Mauvaise observance	• Diabète • Implantation intra-oculaire (sauf si chirurgie de cataracte) • Monophtalmie • ATCD d'endophtalmie controlatérale

**Recommandations Afssaps 2004*

Tableau II. *Facteurs de gravité.*

Conjonctivite	Kératite bactérienne	Blépharite postérieure
• Sécrétions purulentes importantes, • chémosis, • œdème palpébral, • larmoiement important, • baisse de l'acuité visuelle, même modérée, • photophobie	• Règle des 1 2 3, • Tyndall > 1+, • diamètre de l'abcès > 2 mm, • distance de l'abcès < 3 mm de l'axe optique, • aggravation après 24 heures de traitement bien conduit, • suspicion d'abcès à *Pseudomonas aeruginosa* ou *Neisseria gonorrhoeae*, • risque de perforation cornéenne, • abcès bilatéral, • sclérite ou endophtalmie associée	*Stade de sévérité à rechercher à l'interrogatoire* • Si modéré à sévère :
↓ Antibiothérapie topique	↓ Hospitalisation et collyres renforcés	↓ Antibiotiques per os (cyclines en l'absence de contre-indications) [4]

Le spectre d'activité des familles d'antibiotiques utilisées par voie topique en ophtalmologie (*tableau III*)

Les aminosides : tobramycine (Tobrex®, Tobradex®), gentamicine (Gentalline®), néomycine (Neomycine®)

Cocci Gram+	Cocci Gram-	Bacille Gram+	Bacille Gram-
Staphylococcus aureus méti-sensible *Staphylococcus* à coagulase négative	*Moraxella*	*Corynebacterium*	*Pseudomonas aeruginosa* (surtout pour la tobramycine), entérobactéries (*Serratia, Klebsiella*)

Cette classe n'est pas active sur le streptocoque et les entérocoques.

Les quinolones : norfloxacine (Chibroxine®), ofloxacine (Exocine®, Quinofree®), ciprofloxacine (Ciloxan®)

Cocci Gram+	Cocci Gram-	Bacille Gram+	Bacille Gram-
Staphylococcus aureus méti-sensible	*Neisseria* (ciprofloxacine), *Moraxella* (ciprofloxacine)	*Clostridium* (ofloxacine)	*Pseudomonas aeruginosa* (surtout pour la ciprofloxacine), entérobactéries (*Serratia, Klebsiella*) (ciprofloxacine), *Haemophilus*

Cette classe n'est pas active sur les entérocoques, le *Corynebacterium* et le *Pseudomonas aeruginosa.*

Les macrolides : azithromycine (Azyter®)

Cocci Gram+	Cocci Gram-	Bacille Gram+	Bacille Gram-
Staphylococcus aureus méti-sensible et méti-résistant (50 % de résistance), streptocoque	*Moraxella*	NON	*Haemophilus*, *Chlamydia trachomatis* et *pneumoniae*

Spectre d'activité large mais n'est pas active sur le *Pseudomonas aeruginosa* et les entérobactéries.

La rifamycine : Rifamycine Chibret®

Cocci Gram+	Cocci Gram-	Bacille Gram+	Bacille Gram-
Entérocoques, *Staphylococcus aureus* méti-sensible et méti-résistant (2 à 30 % de résistance), *Staphylococcus* à coagulase négative, *Streptococcus viridans* et *pneumoniae*	*Neisseria*	*Corynebacterium*, *Propionibacterium acnes*, *Clostridium*	*Haemophilus influenzae*

L'acide fusidique : Fucithalmic®

Cocci Gram+	Cocci Gram-	Bacille Gram+	Bacille Gram-
Staphylococcus aureus méti-sensible, *Staphylococcus* à coagulase négative	NON	*Propionibacterium acnes*, *Clostridium*	

Cette classe n'est pas active sur les Gram- et notamment sur *Pseudomonas* et les entérobactéries.

Les cyclines : la seule galénique disponible est en pommade, en association (dexaméthasone + oxytétracycline) : Sterdex®

Cocci Gram+	Cocci Gram-	Bacille Gram+	Bacille Gram-
Entérocoques, *Staphylococcus aureus* méti-sensible et méti-résistant, *Streptococcus A, B et pneumoniae*	*Neisseria*, *Moraxella*	*Corynebacterium*, *Propionibacterium acnes*	*Haemophilus*, *Chlamydia trachomatis* et *pneumoniae*

Cette classe n'est pas active sur le *Pseudomonas* et les entérobactéries.

Traitement antibiotique des conjonctivites bactériennes

En l'absence de critère de gravité ou de facteur de risque, le recours à un antibiotique ne doit pas être systématique et doit se limiter à des lavages oculaires au sérum physiologique accompagnés éventuellement d'un court traitement par collyre antiseptique. Le traitement antibiotique doit réellement être réservé aux formes graves afin de ne pas favoriser l'émergence de souches résistantes et d'épargner le potentiel thérapeutique des antibiotiques disponibles en collyre.

Lorsque des facteurs de risque ou des critères de gravité sont présents

Une antibiothérapie probabiliste ou guidée par une analyse microbiologique est mise en place.

Chez l'enfant, les streptocoques et *Haemophilus influenzae* sont les bactéries les plus fréquemment en cause. En conséquence, la rifamycine, active sur l'ensemble de ces bactéries, est bien adaptée. Chez le nourrisson, la conjonctivite aiguë doit être traitée par un antibiotique local de façon systématique et le caractère récidivant doit faire rechercher une imperforation des voies lacrymales.

La suspicion d'une conjonctivite par une bactérie sexuellement transmissible (*Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae)* impose un traitement spécifique avec hospitalisation et traitement antibiotique énergique : ceftriaxone par voie systémique pour les conjonctivites gonococciques et macrolides par voie systémique pour les conjonctivites à *Chlamydia trachomatis*.

Le cas particulier du trachome

Le trachome est la première cause de cécité dans le monde et se manifeste par une conjonctivite à *Chlamydia trachomatis* (sérovars A à C). Le traitement minute par azithromycine orale en dose unique (20 mg/kg) est le traitement de référence. La rifamycine ou l'azithromycine en collyre peuvent être données en deuxième intention.

Les autres conjonctivites à *Chlamydia trachomatis* (sérovars D à K) seront traitées préférentiellement par un traitement oral qui a l'avantage de traiter une infection génitale associée.

Traitement antibiotique des kératites bactériennes [5-7]

L'œil sain compte à sa surface de multiples germes commensaux formant une flore particulièrement variée, proche de celle présente dans les voies aéro-digestives supérieures :

- des germes saprophytes sans action pathogène sur l'œil composés principalement de cocci Gram+ : *Staphylococcus epidermidis*, corynébactéries, *Propionibacterium acnes*,
- des germes pathogènes en très faibles quantités : *Staphylococcus aureus*, streptocoques, bactéries Gram- (comme quelques entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter, Moraxella* et *Haemophilus influenzae* chez l'enfant).

Cette flore saprophyte est responsable de la majorité des kératites bactériennes d'origine endogène. En effet, si pour une raison ou une autre (traumatisme, sécheresse, port de lentilles, chirurgie) l'intégrité de l'épithélium cornéen est atteinte, chacun de ces germes peut devenir responsable d'un abcès de cornée.

Il est intéressant de noter également que le port de lentilles de contact modifie la flore du sujet sain par la contamination manuportée liée aux manipulations des lentilles en favorisant la présence de germes pathogènes à Gram-, notamment *Pseudomonas aeruginosa*.

En moyenne, *Staphylococcus aureus*, les streptocoques, *Pseudomonas aeruginosa* et les entérobactéries sont responsables de plus de 90 % des abcès cornéens.

Devant une kératite bactérienne, la mise en place d'une antibiothérapie topique sera systématique : elle sera probabiliste si on ne retrouve pas de facteurs de gravité et consistera en une double antibiothérapie topique (par exemple, quinolones et aminoside de durée prolongée jusqu'à guérison complète (*tableau I*).

Si des facteurs de gravité sont présents, un prélèvement devra être réalisé en urgence sans retarder la mise en route du traitement qui sera énergique au début. Il n'existe pas de consensus sur le protocole thérapeutique. Dans tous les cas, les instillations d'antibiotiques sont horaires, y compris la nuit, pendant les 24 premières heures. Une dose de charge par instillation toutes les 5 minutes la première heure est importante afin de diminuer au maximum la charge bactérienne (*tableau IV*).

***Tableau IV**. Exemples de double antibiothérapie selon la présence ou non de facteurs de gravité.*

Pas de critère de gravité	Critères de gravité présents
Quinolone horaire	Vancomycine 50 mg/ml horaire
Aminoside horaire ou azithromycine ou rifamycine	Ceftazidime 20 mg/ml horaire

La stratégie thérapeutique est ensuite adaptée en fonction de l'évolution clinique et des résultats des examens microbiologiques (isolement du germe à l'examen direct et à la culture, antibiogramme). Ainsi, si

les résultats bactériologiques retrouvent un germe d'un seul type et en grand nombre, une antibiothérapie ciblée sera mise en place. Si, au contraire, aucun germe n'est visible ou que l'examen direct est peu interprétable, il est préférable de rester sur une antibiothérapie à large spectre. La durée de traitement devra être d'au minimum 15 jours.

Traitement antibiotique des blépharites postérieures

Les blépharites postérieures ont une physiopathologie complexe et encore mal comprise. Cependant, il est aujourd'hui admis que l'inflammation est un des mécanismes principaux. Elle est secondaire à l'expression de substances produites par les bactéries en cause dans l'altération du meibum, telles que les lipases et les toxines. Ces substances peuvent être produites en dehors de toute infection active et aboutissent à une production accrue d'acides gras libres avec une diminution des taux de triglycérides, d'esters de cire et de cholestérols avec, comme conséquence, une dysfonction meibomienne et la sécheresse oculaire hyper évaporative qui en découle [8,9].

L'antibiothérapie systémique par les cyclines ou l'azithromycine agit ainsi principalement via l'activité antilipasique. Elle est recommandée pour les stades modéré à sévère.

Traitement antibiotique des autres pathologies de surface

• *Le chalazion* est une inflammation secondaire à l'occlusion d'une glande de Meibomius. Il se traite par soins de paupières et, dans les cas graves, par pommade. L'intérêt d'une antibiothérapie n'est pas démontré [3].
• *L'orgelet* est une infection d'une glande sébacée, le plus souvent par des staphylocoques. 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 [3].

Les effets indésirables

Nous ne dressons pas ici une liste exhaustive des effets secondaires liés aux traitements antibiotiques mais uniquement ceux pouvant altérer la surface oculaire.

Il faut toujours garder à l'esprit les atteintes iatrogènes des antibiotiques devant une pathologie de la surface oculaire traînante traitée intempestivement par des antibiotiques topiques.

Ainsi, le collyre à la ciprofloxacine nécessite une surveillance particulière en raison du risque de dépôts blancs au niveau du fond des ulcères, ce qui peut limiter la cicatrisation épithéliale et nécessiter un grattage cornéen de surface. L'utilisation de lentilles thérapeutiques potentialise le risque de dépôts.

Toutes les molécules antibiotiques sont susceptibles d'agresser localement la surface oculaire lorsqu'elles sont utilisées à fortes doses ou à long terme, via une toxicité propre ou via leurs conservateurs. Les aminosides en collyres fortifiés ou « commerciaux » ont une grande toxicité épithéliale cornéenne et conjonctivale.

En conclusion

Bien que les traitements antibiotiques aient prouvé leur efficacité dans les atteintes de la surface oculaire, leur prescription doit toujours être précédée d'une réflexion sur le rapport bénéfice/risque pour le patient et pour l'écologie bactérienne. En effet, la prescription d'un antibiotique en ophtalmologie, quelle que soit la galénique utilisée, relève du bon usage des antibiotiques car le risque de sélection des mutants résistants est bien présent. De plus, les effets secondaires, les allergies et la toxicité locale du traitement doivent régulièrement être mis en balance avec le bénéfice thérapeutique apporté par l'antibiotique.

Bibliographie

1. Collyres et autres topiques antibiotiques dans les infections oculaires superficielles. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, juillet 2004.
2. Kakisu K, Matsunaga T, Kobayakawa S *et al.* Development and efficacy of a drug-releasing soft contact lens. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;54(4):2551-61.
3. Cochereau I, Korobelnik JF, Robert PY, Hajjar J. Antibioprophylaxie en chirurgie ophtalmologique. À propos des recommandations de l'Afssaps. J Fr Ophtalmol. 2011;34(6):428-30.
4. Geerling G, Tauber J, Baudouin C *et al.* The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(4):2050-64.
5. Bourcier T, Thomas F, Borderie V *et al.* Bacterial keratitis: predisposing factors, clinical and microbiological review of 300 cases. Br J Ophthalmol. 2003;87(7):834-8.
6. Heitz A, Bourcier T. L'antibiothérapie dans les abcès cornéens. Pratiques en Ophtalmologie. 2012;6(58):255.
7. Bourcier T, Borderie V, Chaumeil C. Abcès de cornée. In: Tuil E, edit. Ophtalmologie en urgence 2e ed. Paris:Elsevier, 2009.
8. Dougherty JM, McCulley JP, Silvany RE, Meyer DR. The role of tetracycline in chronic blepharitis. Inhibition of lipase production in staphylococci. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1991;32(11):2970-5.
9. Baudouin C. Un nouveau schéma pour mieux comprendre les maladies de la surface oculaire. J Fr Ophtalmol. 2007;30(3):239-46.