

Critères généraux du choix rationnel des antibiotiques

Pablo Goldschmidt, Christine Chaumeil

Le nombre des antibiotiques mis à disposition du corps médical est de plus en plus limité ces dernières années (peu de nouvelles molécules, difficultés d'approvisionnement pour d'anciennes molécules). Par ailleurs, la prévalence de bactéries multi-résistantes et la gravité des infections qu'elles induisent amènent à prescrire largement les molécules les plus récentes et/ou de spectre étendu.

La prescription rationnelle d'un antibiotique en ophtalmologie doit prendre en compte non seulement l'effet recherché sur l'infection des malades traités, mais aussi leurs effets sur l'écologie bactérienne et donc sur la collectivité, et correspond à des indications qui relèvent du bon usage des antibiotiques, tenant compte en particulier de l'écologie microbienne et du risque de pression de sélection des souches insensibles.

Dans les infections oculaires superficielles, l'antibiothérapie topique offre une biodisponibilité égale ou supérieure à celle de l'antibiothérapie générale et permet de traiter la plupart des infections graves de la surface oculaire ; il est recommandé de limiter l'antibiothérapie aux infections dont l'origine bactérienne est documentée ou probable, et pour lesquelles d'autres mesures ne suffisent pas. Du fait de leur toxicité et des risques iatrogènes, hormis des indications très précises, les associations d'antibiotiques avec des corticoïdes n'ont pas d'intérêt thérapeutique.

Nous allons aborder ici les infections bactériennes et les stratégies thérapeutiques rationnelles.

Orgelet

Signes et symptômes

Les glandes annexées aux cils s'obstruent et un syndrome inflammatoire plus ou moins douloureux s'installe après une infection bactérienne temporaire qui affecte le bord de la paupière. Ils représentent le type le plus commun d'infection de la paupière, avec rougeur, œdème et douleur. Ceci peut s'accompagner d'un léger flou visuel, d'un larmolement.

Traitement

Antibiotiques avec un profil antibactérien adapté à la flore saprophyte de l'épiderme (*Staphylococci*, etc.) et pouvant assurer un temps de contact prolongé une fois

appliquées (pommades ou formes topiques lipophiles). Parfois, l'incision est nécessaire. Les antibiotiques par voie générale sont prescrits en cas de complications (œdème de la face, cellulite).

Blépharite

Signes et symptômes

Inflammation diffuse du bord libre (ciliaire) de la paupière due à des facteurs locaux comme une irritation locale ou un traumatisme, ou compliquant des épisodes bactériémiques ou septicémiques. Cette inflammation peut être associée ou non à une conjonctivite.

Traitement

Suppression du facteur déclenchant, hygiène locale, et parfois antibiotiques (tétracyclines ou macrolides) administrés par voie topique et/ou par voie générale.

Les soins de paupières à l'aide de compresses chaudes humectées avec des agents adaptés à la surface oculaire ou de la vapeur d'eau, peuvent aider à liquéfier la graisse solidifiée et les sécrétions des glandes de Meibomius, ceci devant limiter la formation de chalazions. L'antibiothérapie locale permet de réduire la flore bactérienne qui serait un des cofacteurs participant à la pérennisation des signes cliniques.

Laboratoire d'ophtalmobiologie du CHNO
des Quinze-Vingts, Paris

Chalazion

Signes et symptômes

Granulome inflammatoire provoqué par la rétention des sécrétions des glandes de Meibomius avec formation de petits kystes palpébraux qui sont souvent surinfectés.

Traitement

Les soins des paupières par des compresses humectées par des agents adaptés à la surface oculaire et la vapeur d'eau peuvent aider à liquéfier les sécrétions solidifiées. Le traitement est basé sur des antibiotiques avec un profil antibactérien adapté à la flore saprophyte de l'épiderme (*Staphylococci*, etc.) et pouvant assurer un temps de contact prolongé une fois appliqués (pommades ou formes topiques lipophiles). L'exérèse chirurgicale est pratiquée en cas d'échec du traitement médical.

Les conjonctivites bactériennes

Signes et symptômes

Écoulements muqueux, mucopurulents ou purulents avec agglutination des cils, provoqués dans la grande majorité des cas par des *Staphylococci*, *Streptococci* chez l'adulte. Chez l'enfant, les *Haemophilus* sont plus fréquemment retrouvés.

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 purulentes.

Traitement

Collyres antibiotiques avec indications validées pour les conjonctivites purulentes.

Ophthalmie purulente du nouveau-né

Signes et symptômes

Neisseria gonorrhoeae (et parfois certains souches virulents de *Streptococci*) provoquent des écoulements à partir du 2^e ou 3^e jour après la naissance avec chémosis et sécrétions jaune-verdâtres pouvant se compliquer d'une conjonctivite microbienne ulcéreuse et d'une anophthalmie.

Les conjonctivites pseudomembraneuses, plutôt rares, apparaissent lorsque la conjonctive est infectée par *Corynebacterium diphtheriae*.

Traitement

Par mesure de précaution, l'Afssaps recommande une antibioprophylaxie conjonctivale de l'ophtalmie néonatale en cas d'antécédents et/ou de facteurs de risque d'infec-

tions sexuellement transmissibles chez les parents (sauf césarienne sans rupture prématurée de la poche des eaux avant chirurgie). On instillera une goutte de rifamycine dans chaque œil à la naissance.

Antibiothérapie locale et générale (ceftriaxone ou macrolides) selon les profils de sensibilité des souches bactériennes isolées.

Trachome

Signes et symptômes

Chlamydia trachomatis provoque une conjonctivite folliculaire qui se transmet par les sécrétions oculaires de la personne infectée, lors du contact avec des serviettes, des mouchoirs, les doigts, des mouches, etc. Si cette conjonctivite n'est pas traitée, après des années d'infection chronique ou de réinfections répétées, l'intérieur de la paupière se sclérose provoquant son retournement vers l'intérieur (entropion), les cils viennent alors frotter sur le globe oculaire provoquant des opacités cornéennes et une cécité irréversible. Le trachome affecte les personnes les plus vulnérables vivant dans des conditions de misère extrême, des populations rurales des pays non industrialisés. Le risque de développer des complications cécitantes est beaucoup plus élevé chez les femmes adultes que chez les hommes.

Traitement

Tétracycline pommade 2 fois par jour pendant au moins 5 semaines, ou azythromycine (20 mg/kg) en une prise orale, ou azythromycine (1,5 % collyre) 2 fois par jour pendant 3 jours.

Kératites, ulcères et abcès bactériens

Signes et symptômes

La kératite se caractérise par un œdème cornéen avec lésion de l'épithélium. L'ulcère apparaît lorsqu'il existe une lésion épithéliale mise en évidence après instillation de fluorescéine (fluor+). L'abcès de cornée correspond à la forme suppurative de la kératite lorsque sont observés des infiltrats blanchâtres dans le stroma cornéen. L'inflammation de la cornée provoque des douleurs oculaires, une rougeur périkeratique, un larmolement et une photophobie, avec une baisse de l'acuité visuelle. Des complications peuvent survenir : taies cornéennes, perforation de la cornée, panophtalmie. Un prélèvement pour analyse microbiologique doit être effectué sauf en cas de risque de perforation.

Traitement

Le choix rationnel des traitements doit prendre en

considération la présence d'au moins un des critères de gravité suivants : lésion de taille supérieure à 2 mm de diamètre, lésion située à moins de 3 mm de l'axe optique, infiltrat stromal, réaction inflammatoire en chambre antérieure, aggravation malgré un traitement antibiotique topique adapté de 24 heures.

En l'absence de critères de gravité

Un prélèvement permet d'isoler l'agent infectieux en cause. Le laboratoire de microbiologie définit avec les ophtalmologistes concernés la nature et la qualité de tous les prélèvements microbiologiques nécessaires avant de mettre en place une antibiothérapie empirique. Tout effort d'organisation et de prise en charge technique des prélèvements permettant de réduire le délai entre leur réalisation et l'identification des bactéries et de leur sensibilité aux antibiotiques doit être favorisé afin d'aider à réduire le délai entre le prélèvement et l'administration d'une antibiothérapie adéquate. Le résultat des antibiogrammes est rendu après lecture interprétative. Dans certains cas, la détermination des CMI des antibiotiques est une information qui peut être utile à la détermination des posologies afin d'obtenir des concentrations sériques satisfaisantes.

En première intention, un traitement antibiotique empirique à spectre large est administré en ambulatoire, toujours au moins en bithérapie. Selon la flore et l'évolution des profils de sensibilité des souches isolées dans la région :

- si le patient est porteur de lentilles de contact, pour les infections le plus souvent liées à des bacilles à Gram négatif, le traitement associe ciprofloxacine + gentamicine ;
- s'il n'est pas porteur de lentilles de contact, les infections sont le plus souvent liées à des *cocci* à Gram positif et le traitement associe ofloxacine + rifamycine.

L'antibiothérapie devra toujours être réajustée en fonction des résultats de l'antibiogramme. Le traitement d'une kératite bactérienne nécessite un suivi régulier (si possible quotidien) jusqu'au contrôle de l'infection afin de juger de l'efficacité thérapeutique. Un échec après 24 heures d'une bonne « observance » du traitement est un critère de gravité.

En présence d'au moins un critère de gravité

Avant tout traitement (ou après trois heures ou plus après l'administration du dernier collyre) : effectuer un prélèvement pour identifier des bactéries, virus, champignons et protozoaires.

Hospitaliser le patient pour un traitement antibiotique à large spectre intensif, et sous surveillance, avec des

collyres fortifiés à base de ticarcilline (spectre large et très actif sur les *Pseudomonas aeruginosa* et les bacilles à Gram négatif, sauf les *Klebsiella*) + gentamicine renforcée (active sur la plupart des *cocci* à Gram positif (sauf les *Streptococci*) et sur la plupart de bactéries à Gram négatif) + vancomycine (active contre les *cocci* et certains bacilles à Gram positif).

Ces collyres permettraient théoriquement d'atteindre des concentrations locales d'antibiotiques plus élevées que celles des collyres du commerce, ce qui se traduirait par une augmentation de leur pénétration intracornéenne. Ils sont disponibles dans les pharmacies hospitalières. Les pommades antibiotiques prolongent le temps de contact cornéen et permettent d'obtenir une concentration élevée d'antibiotique dans le stroma cornéen : elles peuvent être utilisées en relais nocturne de l'antibiothérapie intensive par collyres fortifiés.

Iritis, cyclite et iridocyclite associées à des infections bactériennes

Signes et symptômes

Inflammation de l'iris, du corps ciliaire ou des deux structures en même temps, avec douleurs aux mouvements du globe, photophobie et brouillard visuel.

Elles peuvent être provoquées par des foyers infectieux dentaires, ORL et urinaires (tuberculose, spirochétose, brucellose).

Traitement

Traitement de l'étiologie, si elle est connue, par des antibiotiques avec un spectre adapté aux résultats de l'antibiogramme (collyre, injections intraoculaires et voie générale).

Endophtalmie

Signes et symptômes

Infection de l'ensemble des tuniques oculaires d'origine exogène par inoculation directe du germe après traumatisme oculaire, chirurgie oculaire, ulcération cornéenne, ou d'origine endogène (septicémie, bactériémie ou endocardite). Les complications infectieuses ophtalmologiques postopératoires sont relativement rares, mais dans 30 à 40 % des cas une perte de la fonction visuelle est constatée (0,24 infections sur 10 000 patients-sorties de l'hôpital, ce qui correspond à 0,5 % de toutes les infections nosocomiales). Les sujets atteints présentent des douleurs oculaires intenses, une baisse de l'acuité visuelle et une photophobie qui peuvent être accompagnées de fièvre. L'endophtalmie peut être accompagnée d'un œdème palpébral, d'un chémosis et parfois de sécrétions purulentes.

Traitement

1. Effectuer avant toute antibiothérapie une ponction de chambre antérieure d'au moins 0,15 à 0,20 ml et/ou une ponction du vitré.

2. Injection intravitréenne d'antibiotiques (sous anesthésie topique après antiseptie locale) dans deux seringues stériles de 1 ml à deux endroits différents de la sclère, en évitant les deux méridiens horizontaux (risque de blessure des vaisseaux ciliaires longs) et à 4 mm du limbe :
 - 1^{re} injection : vancomycine 1 mg dans 0,1 ml si ponction de chambre antérieure avant, sinon dans 0,05 ml de sérum physiologique (NaCl 0,9 %),
 - 2^e injection : 2,25 mg de ceftazidime dans 0,1 ml si ponction de chambre antérieure avant, sinon dans 0,05 ml de sérum physiologique (NaCl 0,9 %) (si l'amikacine est indispensable, tenir compte de sa toxicité sur la rétine).

3. L'injection intravitréenne de bétaméthasone (200 à 400 µg) pourrait être envisagée lors de la deuxième injection intravitréenne d'antibiotiques.

4. Antibiothérapie systémique : levofloxacine orale et imipénème/cilastatine 500 mg x4/j, en perfusion veineuse. Si allergie aux bêta-lactamines : rifampicine ou fosfomycine 200 mg/kg/j.

5. Injection sous-conjonctivale de cortisone à raison d'une ampoule de 4 mg (1 ml) par jour de bétaméthasone associée si possible à un aminoside.

6. Traitement topique par :

- collyres antibiotiques avec ou sans corticoïdes (gentamicine, tobramycine, ou néomycine x6/j ou polymyxine B pommade x4/j,
- atropine collyre 1 % x3/j.

Si ulcère ou abcès cornéen associé, éviter les injections endo-oculaires et administrer des collyres antibiotiques renforcés et limiter les collyres corticoïdes pendant au moins les 3-4 premiers jours

Conclusion

Le choix rationnel des traitements antibiotiques en ophtalmologie nécessite une mise à jour et une confrontation des données microbiologiques, épidémiologiques, pharmacodynamiques et pharmacocinétiques. L'ordonnance de la première antibiothérapie probabiliste d'une infection a une durée limitée au maximum à 3-4 jours ; la poursuite de l'antibiothérapie nécessite une réévaluation de l'état du patient et de son traitement antibiotique.

La réévaluation entre la 24^e heure et la 72^e heure permet d'apprécier l'évolution clinique, d'obtenir les don-

nées microbiologiques, de s'assurer de la preuve ou non d'une infection et de sa nature bactérienne. Cette réévaluation est essentielle particulièrement en ce qui concerne les antibiothérapies probabilistes. Suivant ces critères, il n'a pas été possible de retrouver l'utilisation d'associations d'antibiotiques avec des glucocorticoïdes, ni dans les recommandations des groupes d'experts des autorités sanitaires françaises ni dans les textes des procédures internes établies par consensus entre les services spécialisés en pathologie infectieuse ophtalmique du CHNO des Quinze-Vingts. La prescription de ces associations thérapeutiques est généralement réservée aux traitements des réactions inflammatoires sévères : elles limiteraient les risques de néovascularisation cornéenne. En effet, les associations entre antibiotiques et corticoïdes permettraient de limiter certaines réactions inflammatoires post-chirurgicales et de réduire l'inflammation et les risques de rejet des greffons dans un environnement à risque d'infection (greffes de cornée, greffes de membrane amniotique). Toutefois, à ce jour, il apparaît qu'une erreur se soit glissée dans la compréhension de l'arsenal thérapeutique anti-infectieux ophtalmologique. En effet, sur un total de plus de 11 900 000 unités de traitements antibiotiques topiques dispensées sous ordonnance par les pharmacies de France en 2010, les associations d'antibiotiques et corticoïdes remboursables correspondaient à plus de 6 100 000 d'unités (plus de 50 %).

Pour en savoir plus

Recommandations de l'Afssaps. Collyres et autres topiques antibiotiques dans les infections oculaires superficielles. Médecine thérapeutique 2004;10(5):360-4.

Bourcier T *et al.* Les Infections cornéennes. Elsevier Masson, Paris, 2004.

Darugar A, Gaujoux T, Goldschmidt P, Chaumeil C, Laroche L, Borderie V. Clinical, microbiological and therapeutic features of severe bacterial keratitis. J Fr Ophthalmol 2011;34(6):362-8.

Goldschmidt P, Degorge S, Benallaoua D, Basli E, Batellier L, Boutboul S, Allouch C, Borderie V, Laroche L, Chaumeil C. New test for the diagnosis of bacterial endophthalmitis. Br J Ophthalmol 2009;93(8):1089-95.

Bourcier T, Thomas F, Borderie V, Chaumeil C, Laroche L. Bacterial keratitis: predisposing factors, clinical and microbiological review of 300 cases. Br J Ophthalmol 2003;87(7):834-8.

Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé, recommandations de bonnes pratiques HAS, avril 2008.