



COLLYRES ET AUTRES TOPIQUES ANTIBIOTIQUES DANS LES INFECTIONS OCULAIRES SUPERFICIELLES

ARGUMENTAIRE

GRUPE DE TRAVAIL

Pr DECAZES de GLUCKSBIERG Jean-Marie, Coordinateur, infectiologue, Paris
Pr COCHEREAU Isabelle, Présidente du groupe de travail, ophtalmologiste, Angers
Dr ROBERT Pierre-Yves, Chargé de projet, ophtalmologiste, Limoges
Dr DUMARCET Nathalie, Responsable de projet, Afssaps
Pr BODAGHI Bahram, ophtalmologiste, Paris
Pr BOUVET Anne, microbiologiste, Paris
Pr BUDOWSKI Max, généraliste, Paris
Dr CATHELINÉAU Béryl, ophtalmologiste, Paris

Pr CAVALLO Jean-Didier, bactériologiste, Saint-Mandé
Dr CHAUMEIL Christine, microbiologiste, Paris
Dr DENIS Catherine, Afssaps
Dr DIRAISON Marie-Christine, ophtalmologiste, Issy-les-Moulineaux
Dr GARRAFFO Rodolphe, pharmacologue, Nice
Dr LONGUET Pascale, infectiologue, Paris
Dr PELLANNE Isabelle, Afssaps
Mme ROCHE Cécile, Afssaps

GRUPE DE LECTURE

Dr ACQUART Bernard, généraliste, Prouvy
Pr ADENIS Jean-Paul, ophtalmologiste, Limoges
Pr ANDREMONT Antoine, microbiologiste, Paris
Dr BARRE Jérôme, pharmacologue, Créteil
Pr BRON Alain, ophtalmologiste, Dijon
Pr BURILLON Carole, ophtalmologiste, Lyon
Dr CHICHMANIAN Rose-Marie, pharmacologue, Nice
Dr DE BARBEYRAC Bertille, ophtalmologiste, Bordeaux
Dr DOAN Serge, ophtalmologiste, Paris
Pr EB François, microbiologiste, Amiens
Pr HOANG-XUAN Thanh, ophtalmologiste, Paris

Pr LABALETTE Pierre, ophtalmologiste, Lille
Dr LABETOULLE Marc, ophtalmologiste, le Kremlin Bicêtre
Dr LAGARDE Jacques, généraliste, l'Isle Jourdain
Dr LAUTIER FRAU Marie, ophtalmologiste, Paris
Dr MENERATH Jean-Marc, ophtalmologiste, Clermont Ferrand
Dr PARIENTE Olivier, ophtalmologiste, Paris
Pr PISELLA Pierre-Jean, ophtalmologiste, Tours
Pr RENARD Gilles, ophtalmologiste, Paris
Dr SALVANET-BOUCCARA, ophtalmologiste, Villeneuve Saint Georges
Mr WIERRE Patrick, pharmacien, Jeumont

COMITE DE VALIDATION

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris
Pr BERGMANN Jean-François, Vice-Président, thérapeutique, Paris
Pr CARON Jacques, pharmacologue, Lille, Président de la Commission de Pharmacovigilance
Pr BOUVENOT Gilles, thérapeutique, Marseille, Président de la Commission de Transparence
Pr AMBROSI Pierre, cardiologue, Marseille
Dr ATLAN Pierre, généraliste, Paris
Pr BANNWARTH Bernard, pharmacologue, Bordeaux
Dr CAMELLI Bruno, généraliste, Paris
Dr CUCHERAT Michel, pharmacologue, Lyon

Pr DIQUET Bertrand, pharmacologue, Angers
Dr GUEYFFIER François, cardiologue, Lyon
Dr HANSLICK Thomas, interniste, Boulogne Billancourt
Dr LE ROUX Gérard, généraliste, Epinay sous Sénart
Dr LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon
Dr MEYER François, Afssaps
Pr PETIT Michel, psychiatre, Sotteville-lès-Rouen
Dr REVEILLAUD Olivier, généraliste, Bièvres
Pr RICHÉ Christian, pharmacologue, Brest
Dr ROSTOKER Guy, Afssaps
Dr TREMOLIERES François, infectiologue, Mantes-la-Jolie
Pr TROUVIN Jean-Hugues, Afssaps
Dr WONG Olivier, généraliste, Paris

METHODE GENERALE

Les recommandations de bonne pratique et les références médicales définissent une stratégie médicale optimale en fonction de l'état actuel des connaissances et précisent ce qui est utile ou inutile, voire dangereux, de faire dans une situation clinique donnée. Les recommandations de bonne pratique et les références médicales résultent de l'analyse des données actuelles de la science issues de la littérature et prennent en compte les évaluations réalisées pour délivrer l'autorisation de mise sur le marché des médicaments (AMM) concernés, apprécier le service médical rendu (SMR) et élaborer les fiches de transparence.

Le groupe de travail de l'Afssaps a regroupé des experts de compétence (ophtalmologie, microbiologie, pharmacologie, infectiologie et médecine générale), de mode d'exercice (hospitalo-universitaire, hospitalier ou libéral) et d'origine géographique divers. Les experts ont analysé la littérature et rédigé le document sous la direction d'un président de groupe et l'encadrement d'un responsable de projet.

Plusieurs sociétés savantes :

Société Française d'Ophtalmologie, Société d'Ophtalmologie du Nord de la France, SFOALC, Syndicat National des Ophtalmologistes de France, Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, Société Nationale Française de Médecine Interne, Société Française de Pédiatrie, Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique, Groupe d'Infectiologie Pédiatrique, Association de Pédiatrie Ambulatoire, Société des Urgentistes, Société Française de Microbiologie, Société Française de Gériatrie et de Gérontologie, Société Française de Pharmacologie, ainsi que diverses associations de formation des médecins (Association Nationale de Coordination des Actions de Formations Continues et d'Evaluation en Médecine, UNAFORMEC, FORMUNOF, ALFEDIAM, MG FORM, CMPNMG, ASSOCIATION CONFÉDÉRALE POUR LA FORMATION DES MÉDECINS, SOCIÉTÉ DE FORMATION THÉRAPEUTIQUE DU GÉNÉRALISTE, SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE MÉDECINE GÉNÉRALE, CENTRE DE DOCUMENTATION ET DE RECHERCHE EN MEDECINE GENERALE (CDRMG), COLLEGE NATIONAL DES GENERALISTES ENSEIGNANTS (CNGE), Comité d'Education Sanitaire et Sociale de la Pharmacie Française, Collège des Médecins de Réanimation et d'Urgence de France,

ont été consultées pour proposer des représentants susceptibles de participer à l'élaboration de cette recommandation.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline et Cochrane. Elle a identifié préférentiellement les recommandations thérapeutiques, les conférences de consensus, les essais cliniques, les méta-analyses et les revues de synthèse, publiés en langue française ou anglaise après 1997.

La recherche bibliographique automatisée était basée sur les mots clés suivants : bacterial, antibiotics, topical, eye (ocular) drops, eye (ocular) ointment, eye gel, ocular treatment, meibomianitis, dacryocystitis, conjunctivitis, blepharitis, hordeolum, chalazion, keratitis, corneal ulcers, corneal abscess, canaliculitis, scleritis, episcleritis, dacryoadenitis, ophthalmia neonatorum, trachoma et tous les antibiotiques de la révision d'AMM.

Elle a été complétée par une recherche manuelle. Au total, 461 références ont été consultées pour l'élaboration du texte et 78 ont été utilisées pour l'élaboration du texte.

L'argumentaire et les recommandations de ce travail ont été établis par le groupe selon la méthodologie de la médecine fondée sur les preuves proposée par l'ANAES (ANAES : Les recommandations pour la pratique clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 ; Guide d'analyse de la littérature et gradations des recommandations - 2000). Les grades A, B et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique attribué aux études sur lesquelles elles reposent (cf. tableau *infra*).

Lorsque les données de la littérature sont insuffisantes ou incomplètes, les recommandations sont basées sur un accord professionnel pour prendre en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts.

Le texte a été soumis à un groupe de lecture avant d'être finalisé par le groupe de travail. Le groupe de lecture était composé d'experts de compétence, de mode d'exercice et d'origine géographique divers. Les experts de ce groupe de lecture, consultés par courrier, ont apprécié la qualité méthodologique et la validité scientifique des propositions, ainsi que la lisibilité, la faisabilité et l'applicabilité du texte.

Le texte a été soumis à l'approbation du Comité de Validation des Recommandations et Références Médicales de l'Afssaps et a été transmis pour avis à la Commission de Transparence.

Niveau de preuve scientifique de la littérature et force des recommandations selon l'ANAES

Niveau de preuve scientifique des études	Force des recommandations (grade)
<p><u>Niveau 1</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision basée sur des études bien menées 	<p>A</p> <p>Preuve scientifique établie</p>
<p><u>Niveau 2</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Etudes comparatives non randomisées bien menées - Etudes de cohorte 	<p>B</p> <p>Présomption scientifique</p>
<p><u>Niveau 3</u> :</p>	<p>C</p>

<ul style="list-style-type: none">- Etudes cas-témoin <p><u>Niveau 4 :</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Etudes comparatives comportant des biais importants- Etudes rétrospectives- Séries de cas- Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	<p>Faible niveau de preuve scientifique</p>
---	---

SOMMAIRE

PREAMBULE.....	3
INTRODUCTION.....	4
1 LES SPECificites DE L'ANTIBIOTHERAPIE OCULAIRE SUPERFICIELLE.....	5
1.1 SPÉCIFICITE MICROBIOLOGIQUE	5
1.1.1 La flore commensale	5
1.1.2 La flore responsable d'infections	5
1.1.3 Les germes résistants aux antibiotiques.....	5
1.1.4 Les analyses microbiologiques.....	6
1.2 SPECIFICITES PHARMACOCINÉTIQUES DES ANTIBIOTIQUES DE SURFACE.....	6
2 Principales présentations topiques ophtalmiques antibiotiques commercialisees.....	7
2.1 FLUROQUINOLONES	7
2.1.1 Norfloxacin.....	7
2.1.2 Ofloxacin.....	7
2.1.3 Ciprofloxacine.....	8
2.2 AMINOSIDES.....	8
2.3 ACIDE FUSIDIQUE	8
2.4 CHLORAMPHENICOL	8
2.5 TÉTRACYCLINES.....	8
2.6 RIFAMYCINES (RIFAMYCINE SV, RIFAMPICINE)	9
2.7 AUTRES ANTIBIOTIQUES.....	9
2.8 SULFAMIDES ET TRIMETHOPRIME.....	9
2.9 ASSOCIATIONS	9
2.10 PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES.....	9
3 effets secondaires des antibiotiques.....	10
3.1 TOXICITE DU CHLORAMPHENICOL	10
3.2 AUTRES MOLÉCULES	10
3.3 ALLERGIE.....	10
3.4 TOXICITÉ SUR LA SURFACE OCULAIRE.....	11
3.5 CAS DE LA FEMME ENCEINTE OU ALLAITANTE	11
4 INFECTIONS SUPERFICIELLES EN OPHTALMOLOGIE.....	11
4.1 CONJONCTIVITE BACTÉRIENNE.....	12
4.1.1 Rappel clinique	12
4.1.2 Faut-il prescrire un antibiotique ?	13
4.1.3 Quel antibiotique ?.....	13
4.1.4 Cas particuliers.....	14
4.2 KÉRATITE BACTÉRIENNE.....	16
4.2.1 Rappel clinique	16
4.2.2 Faut-il prescrire un antibiotique ?	17
4.2.3 Quel antibiotique ?.....	17
4.3 BLÉPHARITE BACTÉRIENNE.....	18
4.3.1 Rappel clinique	18
4.3.2 Faut-il prescrire un antibiotique ?	18
4.3.3 Quel antibiotique ?.....	18
4.3.4 Cas particuliers.....	19
BIBLIOGRAPHIE.....	23

PREAMBULE

L'antibiothérapie par voie locale ne représente qu'une faible proportion de la totalité des antibiotiques reçus par la population. Il est cependant licite de s'interroger sur son innocuité et sur son efficacité. Les antibiotiques ont en effet la propriété unique d'être des agents bactériostatiques ou bactéricides, peu ou pas offensifs pour la plupart des organes, tissus et cellules eucaryotes, à tel point qu'ils sont administrables par voie générale. C'est cette faculté très remarquable qui est à la base de leur apport exceptionnel en thérapeutique.

Dès lors pourquoi les utiliser par voie locale ? La manière la plus simple de réduire une population bactérienne indésirable provoquant ou participant à la constitution de lésions tissulaires superficielles - et donc accessibles par voie externe - est le « lavage ». On peut considérer que toute procédure aboutissant à l'élimination mécanique de tout ou partie de la charge bactérienne à l'aide de liquides correspond ici à la définition. L'humidification qu'entraîne une telle procédure facilite ensuite l'élimination des bactéries contenues dans les sécrétions ou fixées sur – ou dans - des cellules mortes. De surcroît, cette population bactérienne est sans doute hors de portée des antibiotiques administrés que ce soit par voie locale ou générale. Ce lavage constitue donc un moyen important sinon essentiel du contrôle des infections accessibles à cette procédure de bon sens. Avantage considérable : le lavage réduit la population infectieuse quelque qu'en soit la nature, bactérienne, virale, fongique, sans parler de l'élimination des « corps étrangers » (cellules mortes, caillots, amas de fibrine, croûtes...), du pus, et d'une manière générale de toutes les matières organiques qui entravent à divers degrés l'efficacité de tous les agents anti-infectieux.

Malgré tout il peut être légitime dans certaines situation bien définies de vouloir compléter l'effet purement mécanique du « lavage » en y associant un produit antibactérien destiné à agir sur des germes demeurés fixés. Dans ce cas pourquoi faire appel à un antibiotique ?

Si on estime qu'un contact direct va s'établir entre le principe actif et l'agent infectieux il serait logique d'appliquer un antiseptique qui peut présenter l'avantage d'agir également sur d'autres agents infectieux que les bactéries. Cette propriété est intéressante car ces lésions superficielles sont bien évidemment colonisées par une flore bactérienne de sorte que les prélèvements bactériologiques y sont difficiles à interpréter, induisent parfois en erreur, et ne sont indiqués – et du reste pratiqués – que dans des circonstances particulières. Mais les antiseptiques présentent leur toxicité propre, leurs effets indésirables, et les conséquences d'une exposition large ou prolongée à ces substances est dans l'ensemble moins bien connue que pour les antibiotiques.

Il se peut que la réputation d'efficacité et d'innocuité des antibiotiques, ainsi que la connaissance limitée du rapport bénéfice/risque des antiseptiques à appliquer sur les lésions, contribuent au large usage des antibiotiques par voie locale dans les infections superficielles. Or il serait faux de croire que d'administrer des antibiotiques par voie locale mette à l'abri des effets indésirables bien connus de l'usage des antibiotiques par voie générale, que ce soit à titre individuel ou au niveau de la population.

L'antibiothérapie locale est bien évidemment appliquée sur des surfaces cutanées et/ou muqueuses possédant leur propre flore. Pour peu que la pathologie traitée ne soit tout bonnement pas bactérienne mais virale, fongique, allergique ou irritative, l'antibiotique va – en pure perte - faciliter l'essor des espèces naturellement résistantes. S'il existe - ou persiste - chez le patient des facteurs locaux prédisposant à la survenue d'une nouvelle infection ou d'une surinfection, celle-ci pourrait être en rapport avec une espèce résistante à une ou plusieurs familles d'antibiotiques administrables par voie locale ou générale. Par ailleurs - et à l'inverse des organes profonds - la peau et les muqueuses constituent des zones d'échanges à partir desquelles les bactéries circulent entre personnes par l'intermédiaire des mains, des éternuements, de la toux, de la salive etc. Il peut s'ensuivre la dissémination de souches résistantes, un processus particulièrement intense chez l'enfant. Les bactéries circulent aussi d'un site à un autre chez le patient lui même, en particulier par les mains mais aussi par inhalation et déglutition. Finalement, à une administration locale d'antibiotique fait suite une pression globale sur les écosystèmes de l'organisme. L'antibiothérapie locale doit donc résulter d'une prescription médicale, au même titre que l'antibiothérapie par voie générale.

Par ailleurs la peau et les muqueuses constituent une très importante zone d'interface entre l'organisme et d'innombrables antigènes venus du milieu extérieur. A ce titre les cellules immunocompétentes y sont

nombreuses. L'exposition à des préparations à usage local contenant des antibiotiques contribue à la sensibilisation des patients à certaines familles d'antibiotiques et peut favoriser la survenue ultérieure d'accidents lors de l'administration de produits analogues par voie locale ou générale. La famille des bêta-lactamines, la plus impliquée dans la survenue d'allergies médicamenteuses, ne figure du reste plus dans les préparations à usage local commercialisées.

A la lumière des connaissances et de l'épidémiologie des résistances actuelles, seules paraissent licites en matière de rapport bénéfice/risque un certain nombre d'indications pour lesquelles des études valables et/ou une pratique éprouvée démontrent - ou tendent à démontrer - que la présence de l'antibiotique est responsable d'une part significative de l'effet thérapeutique exercé par le traitement local. Il est possible que ces cas correspondent à des infections impliquant certes à l'origine des structures superficielles, mais associées plus ou moins rapidement à un certain degré d'invasion en profondeur, et dans lesquelles l'antibiotique va pouvoir exercer ses capacités en diffusant, à l'occasion de l'hyperhémie, à quelque distance de son lieu d'application. Il est cependant à noter que si la supériorité des traitements locaux contenant des antibiotiques par rapport à leurs homologues sans antibiotiques est démontrée dans certaines situations, nous manquons d'études comparant l'efficacité et la tolérance de soins locaux bien faits identiques par ailleurs, et ne différant que par la présence pour l'un d'un antibiotique, pour l'autre d'un antiseptique, et pour le troisième d'aucun de ces deux principes actifs.

La limitation de l'usage des antibiotiques locaux aux situations dans lesquelles ils ont fait la preuve de leur supériorité par rapport au lavage et/ou au drainage et/ou à l'application d'antiseptiques constitue donc un projet pertinent dans le cadre de la maîtrise de l'usage des antibiotiques et de l'essor des résistances bactériennes.

INTRODUCTION

Les traitements topiques ophtalmologiques comprennent des collyres, des pommades et des gels. 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 de mutants résistants au même titre que la prescription d'antibiotiques par voie générale.

En pratique courante, la plupart des prescriptions d'antibiotiques en collyre ou autres topiques à usage oculaire sont faites par des ophtalmologistes de ville, des médecins généralistes ou des pédiatres.

La réévaluation de l'AMM, statuant sur la mise en liste I de tous les antibiotiques topiques en ophtalmologie, supprime toute délivrance d'antibiotique topique sans prescription médicale.

Dans les infections oculaires superficielles, l'antibiothérapie topique offre une biodisponibilité au niveau de la surface oculaire égale ou supérieure à l'antibiothérapie générale et permet de traiter la plupart des infections graves de la surface oculaire (segment externe de l'œil).

L'antibiothérapie peut favoriser la sélection des mutants et/ou le développement d'espèces naturellement résistantes à l'antibiotique, surtout si elle est prolongée. L'antibiothérapie doit donc être courte, sauf cas particuliers.

Ces recommandations ont pour but de :

- rappeler le diagnostic clinique et bactériologique des différentes infections de la surface oculaire ;
- préciser les indications des antibiotiques topiques (traiter ou ne pas traiter) ;
- situer la place des différentes molécules et formes galéniques.

Ont été exclues de cette réflexion : les dacryocystites et les endophtalmies bactériennes, dont le traitement ne relève pas des présentations topiques ophtalmiques.

1 LES SPECIFICITES DE L'ANTIBIOTHERAPIE OCULAIRE SUPERFICIELLE

1.1 SPECIFICITE MICROBIOLOGIQUE

1.1.1 La flore commensale

La flore conjonctivale commensale est composée principalement de bactéries à Gram positif, et en premier lieu de staphylocoques à coagulase négative. Chez les porteurs de lentilles de contact, cette flore commensale est différente, dominée par les bactéries à Gram négatif. Les fréquences auxquelles ces germes sont retrouvés varient selon les populations étudiées. Elles sont résumées en annexe 1.

1.1.2 La flore responsable d'infections

Les germes responsables des conjonctivites et des blépharites sont le plus souvent des germes à Gram positif, en particulier des staphylocoques, chez les patients non porteurs de lentilles de contact.

Certains patients présentent des particularités microbiologiques :

- chez les porteurs de lentilles de contact, les bacilles à Gram négatif y compris *Pseudomonas aeruginosa* ont une incidence plus importante ;
- dans les conjonctivites liées aux imperforations des voies lacrymales du nourrisson, les germes de la sphère ORL des enfants dominent notamment les streptocoques (y compris *Streptococcus pneumoniae*) et *Haemophilus influenzae* ;
- dans le syndrome «otite-conjonctivite» de l'enfant prédominent aussi *Haemophilus influenzae* et les streptocoques.

1.1.3 Les germes résistants aux antibiotiques

En pratique deux problèmes se posent :

- la possibilité de sélection de mutants résistants par un traitement antibiotique local (ce risque est accru pour des lésions chroniques traitées par des antibiotiques de façon répétitive ou prolongée) ;
- le traitement d'une infection oculaire superficielle grave due à un germe résistant.

La probabilité de sélectionner un mutant résistant par un traitement antibiotique topique est théoriquement faible, car les concentrations locales sont élevées si l'administration est bien faite. Il n'existe pas de données concernant la transmission manuportée de mutants résistants sur les conjonctives des personnes environnantes ou dans la flore résidente du patient, en particulier aéro-digestive.

Dans le cadre de la protection de l'écologie microbienne, ce risque doit être pris en considération et implique de respecter les règles du bon usage des antibiotiques pour le traitement des infections oculaires. Il faut souligner le risque induit par une antibiothérapie locale non justifiée, administrée à des doses sub-inhibitrices, de façon anarchique et prolongée, qui pourrait à long terme entraîner une résistance de la flore résidente, ou la substitution de souches sensibles par des souches résistantes.

Les infections oculaires à germe résistant sont difficiles à traiter et sont en augmentation depuis quelques années. Les séries portent surtout sur des infections à *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*.

De nombreuses études récentes ont analysé l'évolution de la résistance aux antibiotiques des germes responsables d'atteinte oculaire.

Knauf et coll. ont publié en 1996 sept cas d'infections cornéennes ou conjonctivales à bactéries à Gram positif (*Staphylococcus aureus*, *S. hominis*, et 4 isolats de streptocoques « viridans »), résistants à la ciprofloxacine, prélevés sur des cornées ou des conjonctives. Dans une étude rétrospective portant sur 35.308 prélèvements,

les mêmes auteurs montrent une diminution de la sensibilité de 6 groupes de germes de référence à la ciprofloxacine entre 1988 et 1997: *Pseudomonas aeruginosa* (95-90%, $p = 0,001$); *Staphylococcus aureus* (96-87%, $p < 0,0001$); staphylocoques à coagulase négative (97-81%, $p < 0,0001$); *Enterococcus spp.* (92-79%, $p < 0,0001$); *Acinetobacter anitratus* (97-77%, $p = 0,0006$); et *Enterobacter cloacae* (100-96%, $p = 0,03$) [1].

Dans une autre étude rétrospective portant sur 1053 prélèvements provenant de kératites bactériennes entre 1993 et 1997, Goldstein et collaborateurs ont montré que le pourcentage de *Staphylococcus aureus* résistant à la ciprofloxacine a augmenté significativement de 5,8% en 1993 à 35% en 1997, et de même pour l'ofloxacine de 4,7% à 35% sur la même période [2].

Dans une étude similaire, Kunimoto et collaborateurs ont également montré une augmentation de la résistance à la ciprofloxacine des bactéries responsables de kératites bactériennes entre 1992 et 1997. Parmi 1558 prélèvements cornéens, 478 isolats bactériens (30,7%) étaient résistants à la ciprofloxacine. Les taux de résistance étaient de 355/1091 (32,5%) pour les cocci à Gram positif, 2/20 (10%) pour les bacilles à Gram positif, 22/165 (13,3%) pour les germes à Gram négatif, et 99/282 (35,1%) pour les *Actinomycetes* et organismes apparentés [3].

Alexandrakis a publié en 2000 une étude montrant une incidence croissante de la résistance aux fluoroquinolones des bactéries isolées des prélèvements oculaires reçus au laboratoire entre 1990 et 1998 (11% en 1990 et 28% en 1998), alors que la résistance aux aminosides n'avait pas changé [4].

En Grande Bretagne, Tuft en 2000, ne note pas d'augmentation de la résistance au céfuroxime et à la gentamicine de 1984 à 1999, et pas d'augmentation de la résistance à l'ofloxacine depuis 1995 [5].

Il est difficile de comparer ces différentes publications, car elles concernent des populations différentes dans des pays différents.

Les pathogènes oculaires peuvent se trouver dans le nez et ainsi participer au maintien des souches résistantes au niveau de la sphère ORL avec échanges possibles entre individus, particulièrement chez l'enfant.

La difficulté à gérer les infections oculaires dues à des souches résistantes a été montrée dans 2 études de kératites à *Pseudomonas* résistants à un traitement de première intention :

- Dans la première étude, rétrospective, non comparative, réalisée en Inde, 141 kératites à *Pseudomonas* dont 22 étaient résistantes à la ciprofloxacine ont été analysés. Garg et al. ont montré que 15 patients (76,7%) sur les 19 ayant été traités initialement par de la ciprofloxacine n'ont présenté aucune amélioration après traitement médical intensif [6]. Cependant dans cette étude, les patients recevaient dans la période de test (3 premiers jours après admission) soit de la ciprofloxacine, soit une association de collyres fortifiés, selon les résultats bactériologiques. Le traitement donné par la suite n'est pas précisé.
- Dans la deuxième étude, prospective, Robinson et al montrent l'intérêt de l'association ceftazidime 50 mg/ml + aminosides (14 mg/ml) sur 12 kératites à *Pseudomonas* résistants à cefazoline+ gentamicine (ou tobramycine) [7].

1.1.4 Les analyses microbiologiques

Les analyses microbiologiques :

- ne sont habituellement pas réalisées pour une conjonctivite, sauf si elle est grave, résistante aux traitements ou si le patient présente des facteurs de risque ;
- ne sont pas systématiques pour des petits abcès de cornée ;
- sont systématiques en cas d'abcès de cornée plus important ou situé dans l'axe optique.

1.2 SPECIFICITES PHARMACOCINETIQUES DES ANTIBIOTIQUES DE SURFACE

Lors de l'administration d'une goutte de collyre, le produit se dilue dans le film lacrymal et se répartit sur toute la surface oculaire où il est en contact avec :

- la cornée, et plus particulièrement la couche superficielle, l'épithélium cornéen, dont les cellules solidarisées par des jonctions serrées forment une barrière à la pénétration intra-cornéenne ;
- la conjonctive tapissant le globe oculaire et la face interne des paupières.

La concentration d'antibiotiques dans les larmes diminue progressivement au cours du temps en raison de :

- la dilution dans le film lacrymal ;
- la résorption au niveau de la conjonctive ;
- l'élimination par les canaux lacrymaux ;
- la pénétration dans la cornée, voire dans la chambre antérieure.

Un antibiotique pénètre d'autant mieux dans la cornée qu'il est dans un support visqueux augmentant son temps de rémanence, qu'il possède une lipophilie suffisante et un poids moléculaire assez bas pour lui permettre de traverser facilement les barrières cellulaires, ou qu'il existe des altérations de l'épithélium cornéen.

Trois paramètres principaux caractérisent la cinétique d'un antibiotique oculaire topique :

- l'aire sous la courbe des concentrations (AUC) et la concentration maximale (Cmax) dans les larmes en fonction du temps ;
- la pénétration à travers la cornée vers la chambre antérieure ;
- le passage systémique.

Le principe d'une antibiothérapie superficielle est d'obtenir des concentrations efficaces supérieures aux CMI et inférieures aux concentrations toxiques pendant un temps de contact maximal qui dépend de la viscosité, du pH, de l'osmolalité, du type de molécule et des adjuvants contenus dans la préparation. Cela est surtout vrai pour les antibiotiques bactéricides temps-dépendants et dans une moindre mesure pour les concentration-dépendants, tels que les aminosides et fluoroquinolones pour lesquels le rapport Cmax/CMI et AUC/CMI est déterminant.

Même si la documentation dans ce domaine n'est pas parfaite, les formes gel et pommade sont reconnues par les experts pour la rémanence de l'effet antibiotique qu'elles confèrent. De plus, la pommade est utile en cas de nécessité de protection mécanique (objectif recherché dans le traitement des kératites d'exposition).

2 PRINCIPALES PRESENTATIONS TOPIQUES OPHTALMIQUES ANTIBIOTIQUES COMMERCIALISEES

2.1 FLUOROQUINOLONES

Les fluoroquinolones sont des antibiotiques de petite taille, synthétiques, qui interfèrent avec la synthèse bactérienne d'ADN. Elles sont bactéricides et ont un large spectre d'activité antibactérienne. Cependant, elles ont une activité limitée sur les staphylocoques multirésistants, les streptocoques et entérocoques, ainsi que sur *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Bacteroides fragilis* et les *Clostridium spp.* qui possèdent de nombreux mécanismes acquis de résistance [8], [9].

Les fluoroquinolones ont montré leur efficacité dans les pathologies graves telles que les abcès de cornée. Cependant, au nom du bon usage des antibiotiques, il ne faut pas les prescrire dans les pathologies bénignes ou lorsqu'il existe d'autres alternatives thérapeutiques. Car compte tenu du risque de sélection de mutants résistants, leur utilisation doit être réservée aux infections sévères telles que conjonctivites sévères, kératites, ulcères de cornée, et pour la ciprofloxacine les abcès de cornée.

2.1.1 Norfloxacine

Après instillation topique, la concentration intracornéenne de la norfloxacine atteint au moins 15 µg/g dans une cornée normale, et plus de 80 µg/g après abrasion épithéliale (AMM).

2.1.2 Ofloxacine

Les concentrations d'ofloxacin dans la cornée atteignent des concentrations nettement supérieures à 4 µg/g et sont bactéricides pour la plupart des bactéries.

2.1.3 Ciprofloxacine

Les concentrations dans la cornée de la ciprofloxacine sont efficaces contre la plupart des germes, puisque la CMI 90 de la ciprofloxacine est en général inférieure à 1 µg/mL, excepté pour certains germes comme *Staphylococcus aureus* résistants à la métiline, *Bacteroides fragilis*, de nombreux streptocoques (CMI de la ciprofloxacine pour le pneumocoque : 1 à 4 µg/mL)[10], les entérocoques, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* et les *Clostridium*.

2.2 AMINOSIDES

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 [11], peuvent devenir résistants à un haut niveau de concentration (CMI >500 µg/mL) [12]. Les aminosides appliqués par voie topique sont connus comme des molécules diffusant peu. Ils semblent pénétrer dans la chambre antérieure à des concentrations infrathérapeutiques.

Les aminosides disponibles par voie locale sont :

- la néomycine, allergisante ;
- la tobramycine ;
- la gentamicine, qui est l'aminoside avec lequel on observe le moins de résistance pour les staphylocoques ;
- la framycétine, qui n'est pas capable de pénétrer dans l'œil en raison de sa faible lipophilie (AMM) ;
- la micromicine, qui pénètre difficilement la cornée, mais des concentrations atteignant 32 µg/mL peuvent être obtenues dans l'humeur aqueuse sur des cornées remaniées (AMM).

2.3 ACIDE FUSIDIQUE

L'acide fusidique qui inhibe la synthèse protéique bactérienne, n'est efficace que sur des cocci à Gram positif, essentiellement les staphylocoques. Il est bactériostatique, et peut être bactéricide à des concentrations plus élevées [13].

La résistance naturelle des bactéries à Gram négatif est liée à l'imperméabilité de leur membrane. L'acquisition d'une résistance par des bactéries à Gram positif est faible mais possible en particulier lors de son utilisation prolongée en monothérapie [13].

L'acide fusidique est commercialisé sous la forme d'un gel d'émulsion microcristallinienne à 1 %. Sa disponibilité sous forme de gel facilite son utilisation dans le traitement des blépharites. Il peut être utilisé dans le traitement des conjonctivites, des kératites et des orgelets.

2.4 CHLORAMPHENICOL

Le chloramphénicol est une molécule de petite taille, qui inhibe la synthèse protéique[14]. Il est bactériostatique, avec un spectre large comprenant la plupart des bactéries à Gram positif et négatif [15]. Les résistances acquises, relativement rares, sont liées à une inactivation enzymatique [14]. Il a une bonne pénétration intraoculaire. L'utilisation du chloramphénicol est réduite en France en raison de la crainte d'effets secondaires hématologiques graves.

2.5 TETRACYCLINES

Les tétracyclines sont bactériostatiques. Elles inhibent la synthèse protéique bactérienne. Leur large spectre d'activité antibactérienne inclut la plupart des bactéries à Gram positif et négatif, cependant leur activité est

limitée sur les staphylocoques résistants à la pénicilline, sur certains streptocoques et de nombreuses souches d'enterobactéries. Les tétracyclines ont une bonne pénétration intracellulaire, et de ce fait représentent un traitement de choix pour les bactéries intracellulaires telles que *Chlamydia*, dont la résistance reste rare [16].

2.6 RIFAMYCINES (RIFAMYCINE SV, RIFAMPICINE)

Les rifamycines inhibent la synthèse des ARN messagers bactériens. Elles sont bactéricides. Leur spectre couvre les cocci à Gram positif et négatif, la plupart des cocci et bacilles à Gram négatif, y compris *Haemophilus*, *Pasteurella*, *Brucella*, *Legionella*, certains *Pseudomonas* et *Bacteroides*, des bacilles à Gram positif (ex : *Propionibacterium*) et les mycobactéries. Le risque de résistance acquise est élevé en monothérapie [15].

Cet antibiotique est utilisé dans les conjonctivites de l'enfant en traitement court (sa coloration rouge est un marqueur d'observance) et dans le traitement des infections graves à cocci résistants aux autres antibiotiques. Cependant, en raison de l'utilisation de la rifampicine par voie générale notamment dans le traitement d'infections majeures (infections osseuses, tuberculose), il conviendrait d'évaluer les bénéfices de la prescription de rifamycine par voie locale par rapport à d'autres molécules.

2.7 AUTRES ANTIBIOTIQUES

- La polymyxine B est un polypeptide de haut poids moléculaire (environ 1200 Da) qui se fixe sur la membrane externe et la membrane cytoplasmique des bactéries à Gram négatif et les désorganise. Elle est bactéricide contre les bacilles à Gram négatif et active contre les acanthamibes.
- La bacitracine agit sur la synthèse de la paroi bactérienne, elle est efficace contre les bactéries à Gram positif et certains cocci à Gram négatif tels que les *Neisseria* [15].

2.8 SULFAMIDES ET TRIMETHOPRIME

Ils inhibent la synthèse de l'acide tétrahydrofolique et donc des acides nucléiques. Ils ont un large spectre d'activité antibactérienne, mais avec des problèmes croissants de résistance.

2.9 ASSOCIATIONS

- Associations d'antibiotiques : elles ont pour but d'élargir le spectre d'activité et/ou d'obtenir une synergie et/ou de diminuer le risque de sélection de mutants résistants.
- Associations antibiotique + antiseptique : l'intérêt de ces associations n'est pas documenté.
- Associations antibiotique + anti-inflammatoire (corticoïde ou anti-inflammatoire non stéroïdien) : elles sont utilisées pour les infections bactériennes avec composante inflammatoire. S'il s'agit d'une pathologie uniquement inflammatoire, un traitement par anti-inflammatoire seul est suffisant.
- Associations antibiotique + vasoconstricteur : aucune justification n'a été apportée pour ces associations, d'autant plus qu'un antibiotique est prescrit habituellement pour plusieurs jours alors qu'un vasoconstricteur ne devrait être utilisé que ponctuellement.

2.10 PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES

Actuellement, la majorité des antibiotiques locaux sont prescrits par un médecin généraliste devant un « œil rouge ». Cette prescription se fait sans examen ophtalmologique approfondi puisque celui-ci nécessite un matériel détenu uniquement par le spécialiste.

La consultation d'un ophtalmologiste n'est pas obligatoire pour les pathologies bénignes en l'absence de facteur de risque et/ou de signe de gravité. En revanche, elle est utile pour une analyse plus précise des lésions, notamment devant une pathologie d'emblée grave, ou chez un patient à risque, ou dans un second temps en cas de mauvaise réponse à un traitement initial.

Le traitement des infections graves de l'œil doit être précédé d'un examen spécialisé pour préciser le diagnostic lésionnel, microbiologique et assurer le suivi.

3 EFFETS SECONDAIRES DES ANTIBIOTIQUES

3.1 TOXICITE DU CHLORAMPHENICOL

Le chloramphénicol est un antibiotique à large spectre peu onéreux, qui a été adopté à l'échelle planétaire comme traitement de première intention d'un certain nombre d'infections. Au début des années 1980, des aplasies médullaires attribuées au chloramphénicol ont entraîné l'arrêt de sa prescription aux Etats-Unis mais pas en Grande-Bretagne ni dans les pays scandinaves. En France, le thiamphenicol a progressivement supplanté le chloramphénicol dans les prescriptions par voie générale. Une abondante littérature est disponible sur le sujet depuis 20 ans.

Le premier cas d'anémie aplasique après chloramphénicol topique a été décrit par Fraunfelder en 1982 [17]. Au total, sept cas ont été rapportés [18-20] : ils ne sont pas comparables en terme de dose et de durée de traitement, et la responsabilité directe et univoque du chloramphénicol n'est pas prouvée.

Des données épidémiologiques sont disponibles :

- Hall [21] a rapporté 11 cas de réactions hématologiques, toutes réversibles, pour 200 millions de doses prescrites au Royaume Uni entre 1966 et 1995 ;
- Lancaster [22] a rapporté 3 cas d'hématotoxicité grave et 1 cas de leucopénie modérée parmi 442 543 patients (674 148 prescriptions) ;
- Fraunfelder [19] a rapporté 23 cas de dyscrasie sanguine chez des patients traités par chloramphénicol collyre entre 1982 et 1984 ;
- enfin, une méta-analyse de deux études de cohorte portant sur respectivement 19 et 21 millions de patients a été publiée en 1998 [23]. Dans cette population, 426 cas d'anémie aplasique ont été notés. Aucun d'entre eux n'avait pris de chloramphénicol collyre. Une comparaison a été faite à un groupe témoin de 3118 patients hospitalisés pour raison non-hématologique (par exemple traumatisme), qui incluait 7 patients ayant pris du chloramphénicol collyre.

L'incidence annuelle de l'anémie aplasique dans la population générale est de 3 par million de patients [24], et la cause de l'anémie demeure inexpliquée dans 50% de ces cas. Le chloramphénicol est une cause reconnue d'anémie aplasique lorsqu'il est administré par voie générale avec une fréquence moyenne de 1 pour 50.000 patients [25]. Cette anémie implique à la fois un mécanisme toxique réversible et dose-dépendant sur les précurseurs de la moelle, et un mécanisme immuno-allergique, qui peut être provoqué par une dose unique [25]. Aucune étude n'a pour l'heure prouvé qu'une simple goutte de collyre pouvait amener au niveau de la moelle une quantité de produit suffisante pour entraîner une telle réaction.

Cependant, au nom du principe de précaution, la prescription de ces produits s'est autolimitée en France.

En raison de sa toxicité hématologique potentielle, il faut réserver l'usage du chloramphénicol aux infections où les autres antibiotiques sont inefficaces.

3.2 AUTRES MOLECULES

Les rifamycines entraînent par voie orale une activation réversible des cytochromes hépatiques et sont responsables de très rares complications hépatiques. Aucune toxicité du produit donné par voie topique ophtalmologique n'a été signalée.

3.3 ALLERGIE

L'allergie aux substances actives ou aux conservateurs peut entraîner une irritation conjonctivale lors du traitement des conjonctivites bactériennes. Parmi les substances allergisantes les plus souvent incriminées, figurent la néomycine et le chlorure de benzalkonium, conservateur fréquemment utilisé dans les collyres en flacon [26, 27].

Par précaution, il convient de ne pas prescrire par voie locale un produit ayant entraîné une réaction allergique lors d'une administration préalable par voie locale ou générale.

3.4 TOXICITE SUR LA SURFACE OCULAIRE

Un cas de conjonctivite pseudomembraneuse a été rapporté après traitement par gentamicine topique [28].

Plusieurs cas de sténose canaliculaire acquise après traitement topique ont été décrits: chloramphénicol (n = 3) [29], tobramycine (n = 3) [29], collyres fortifiés (collyres à fortes concentrations d'antibiotiques fabriqués dans certaines pharmacies d'hôpital) [30].

La ciprofloxacine collyre provoque des dépôts superficiels cornéens liés à la cristallisation du produit.

3.5 CAS DE LA FEMME ENCEINTE OU ALLAITANTE

Les recommandations de prescription chez la femme enceinte ou allaitante sont basées sur des données de toxicité disponibles pour les antibiotiques administrés par voie générale. Il faut se rappeler que lorsqu'on augmente la dose ou la fréquence d'instillation, le passage systémique augmente et peut avoir des effets toxiques que l'on ne rencontre pas dans une utilisation des antibiotiques topiques aux doses préconisées par l'AMM.

Le tableau 1 indique la conduite à tenir au cours de la grossesse ou de l'allaitement. Il prend en compte les évaluations des antibiotiques administrés par voie générale, ainsi que la spécificité de la voie locale (faibles doses administrées).

Tableau 1 : Prescription d'antibiotique local au cours de la grossesse ou de l'allaitement

Substances	Au cours de la grossesse	Au cours de l'allaitement
Chloramphénicol	déconseillé	contre-indiqué
Triméthoprim	à éviter par prudence	possible
Aminosides (sauf kanamycine)	à éviter par prudence	possible
Kanamycine	déconseillé	possible
Rifamycine	possible	possible
Colistine	à éviter par prudence	à éviter par prudence
Fluoroquinolones (ciprofloxacine, norfloxacine, ofloxacine)	possible	à éviter par prudence
Acide fusidique	à éviter par prudence	à éviter par prudence
Tétracyclines	1 ^{er} trimestre : possible à partir du 2 ^{ème} trimestre : à éviter par prudence	possible, si traitement de moins de 10 jours, sinon à éviter

N.B. : « à éviter » ne veut pas dire « contre-indiqué » ; il s'agit d'une mesure de prudence.

4 INFECTIONS SUPERFICIELLES EN OPHTALMOLOGIE

Sont traitées ici les infections oculaires accessibles à un traitement par topique ophtalmologique, donc les infections oculaires de surface :

- conjonctivites,
- kératites,
- blépharites.

Pour ces trois affections, on peut définir des facteurs de risque :

- soit favorisant la survenue d'infections graves :

- immunodépression,
- diabète mal équilibré,
- pathologie locale sous-jacente: syndrome sec, dystrophie cornéenne,
- greffe de cornée, chirurgie oculaire récente,
- corticothérapie locale,
- port de lentilles de contact,
- obstruction des voies lacrymales, trouble de la statique palpébrale.

- soit liés à des situations particulières :

- monophthalmes,
- nouveaux-nés.

4.1 CONJONCTIVITE BACTERIENNE

4.1.1 Rappel clinique

La conjonctivite est une inflammation de la conjonctive, sans atteinte cornéenne. Les plus fréquentes sont virales, allergiques ou liées à un syndrome sec. Chez le petit enfant, l'origine virale est la plus fréquente.

La présentation habituelle de la conjonctivite est un œil rouge, larmoyant, sans baisse d'acuité visuelle, avec sensation de grains de sable dans les yeux, parfois photophobie.

A l'examen, l'œil est rouge par hyperhémie conjonctivale avec présence de sécrétions muqueuses ou purulentes, l'examen en détail à la lampe à fente montre des follicules sur les conjonctives.

L'étiologie bactérienne est retenue sur la présence de sécrétions purulentes.

Les conjonctivites bactériennes doivent être différenciées :

- d'une kératite bactérienne (cf. infra) ;
- de la conjonctivite virale, étiologie fréquente des conjonctivites mais qui en pratique se surinfecte souvent lors du grattage intempestif des paupières ;
- de la conjonctivite allergique, qui survient en général sur terrain sensibilisé, chez des patients présentant parfois des pathologies allergiques associées (rhinite, eczéma aigu, asthme). La conjonctivite allergique est en général prurigineuse et bilatérale d'emblée ;
- de l'irritation conjonctivale liée à la sécheresse oculaire ;
- de l'uvéite ou du glaucome, qui s'accompagnent en général d'une baisse d'acuité visuelle.

Un prélèvement microbiologique peut être utile pour les patients présentant un facteur de risque, ou en cas d'échec thérapeutique. Le prélèvement d'un échantillon pour analyse bactériologique consiste en un écouvillonnage des culs de sac conjonctivaux. L'utilisation de milieux de transport permet la survie de la plupart des espèces bactériennes avant leur mise en culture.

L'évolution de la conjonctivite bactérienne est habituellement favorable, surtout dans les pays développés, où la stratégie thérapeutique des formes bénignes doit reposer sur le lavage de l'œil par du sérum physiologique et l'utilisation d'un antiseptique topique.

Les complications sont essentiellement la kératite, qui peut entraîner une cécité, voire une fonte purulente de l'œil.

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.

En présence de ces critères de gravité ou de facteurs de risque, une consultation en ophtalmologie est recommandée.

4.1.2 Faut-il prescrire un antibiotique ?

Cette question du traitement antibiotique dans les conjonctivites bactériennes a été abordée par une méta-analyse de niveau 1 par Cochrane en 2001 [31]. La question était de savoir si un traitement antibiotique était justifié dans les conjonctivites bactériennes aiguës (< 4 semaines). Trois études sur 155 comportant une comparaison avec un groupe traité par placebo ont été retenues.

En 1984, Gigliotti a évalué l'efficacité de l'association polymyxine B - bacitracine versus placebo chez 102 enfants : l'efficacité clinique de l'association a été supérieure à 5 jours. Les résultats étaient non significatifs à 8 jours. L'efficacité bactériologique de l'association a été supérieure à celle du placebo [32].

En 1991, Leibowitz a évalué l'efficacité de la ciprofloxacine versus placebo chez 288 patients. L'efficacité bactériologique et clinique de la ciprofloxacine a été supérieure à celle du placebo [33].

En 1992, Miller a évalué l'efficacité de la norfloxacine versus placebo chez 284 patients : l'efficacité clinique et bactériologique de la norfloxacine a été meilleure à 5 jours [34].

Cette méta-analyse a retenu 527 patients regroupés sur les trois études. Elle a indiqué que la conjonctivite bactérienne aiguë guérissait sous placebo, mais que le traitement antibiotique entraînait une rémission clinique plus rapide. Même si le placebo n'a, par définition, pas de pouvoir antibiotique, il a un effet bénéfique par lavage mécanique.

L'amélioration plus rapide par une antibiothérapie topique au cours d'une conjonctivite non grave apporte un confort au patient. En l'absence de critère de gravité ou de facteur de risque, le recours à un antibiotique ne doit pas être systématique. Ce gain de confort individuel doit être mis en balance avec le risque de sélectionner des souches résistantes à certains antibiotiques si ceux-ci sont utilisés à grande échelle. Le rapport bénéfice/risque s'inverserait alors au niveau collectif, avec un risque accru d'infections éventuellement sévères à germes résistants en raison de traitements antibiotiques abusifs des conjonctivites, pathologie bénigne dans la grande majorité des cas.

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.

Cependant, dans certains contextes particuliers, comme les pays en développement, l'antibiothérapie locale évite les graves complications cornéennes génératrices de cécité.

Aucune étude n'a été publiée comparant les antibiotiques aux antiseptiques dans les conjonctivites bactériennes.

4.1.3 Quel antibiotique ?

Un grand nombre d'études se sont intéressées au traitement des conjonctivites bactériennes par antibiotiques mais elles sont disparates et ne concernent pas forcément les molécules les plus prescrites. Par exemple, un grand nombre d'études portant sur les tétracyclines ou les quinolones a été identifié, alors que la rifamycine qui est le deuxième antibiotique par ordre de prescription des collyres en France n'a concerné que 3 études, et qu'aucune étude concernant la framycétine n'a été retrouvée (annexe 2).

Une méta-analyse de niveau 1 publiée en 2001 a recensé 11 études comparatives réalisées entre 1970 et 2000 [35]. Aucun avantage n'apparaît sauf dans une étude où le chloramphénicol apparaît moins efficace que certaines associations d'antibiotiques.

L'étude du Triméthoprim-polymyxine B study group [36], de niveau 1, compare l'association triméthoprime/polymyxine B au chloramphénicol chez 528 patients (information exploitable pour 448 patients). Quatre études ont été incluses dans la méta-analyse. Trois études étaient favorables à l'association, une favorable au chloramphénicol.

Vingt-cinq autres études comparant l'efficacité de deux ou plusieurs antibiotiques sur une même indication, correspondant à un niveau de preuve scientifique 1 ou 2, ont été retenues. Elles concernent les conjonctivites bactériennes pures ou les blépharoconjonctivites. Leurs résultats sont résumés dans l'annexe 3. Les 13 antibiothérapies suivantes ont fait l'objet d'études comparatives de forte puissance : acide fusidique, triméthoprime-polymyxine B, triméthoprime-sulfacétamide-polymyxine B, polymyxine B-néomycine-gramicidine, chloramphénicol, rifamycine, norfloxacine, ofloxacine, ciprofloxacine, loméfloxacine, nétilmicine, gentamicine, tobramycine [36-45]. La plupart des études montrent une efficacité équivalente des antibiotiques dans le traitement des conjonctivites bactériennes, sauf le chloramphénicol jugé moins efficace que d'autres molécules dans six études sur huit, égal dans une, et supérieur à l'association triméthoprime-polymyxine B dans une étude. Les quinolones qui bénéficient d'études plus récentes, présentent un avantage bactériologique dans deux études, clinique dans deux études, ou de tolérance dans deux études.

Les conjonctivites bactériennes non graves, en l'absence de facteurs de risque, doivent être traitées par lavage au sérum physiologique associé à un antiseptique.

Tous les antibiotiques commercialisés ont globalement la même efficacité.

Cependant, pour des raisons d'écologie microbienne, les fluoroquinolones ainsi que les associations d'antibiotiques devraient être réservées aux conjonctivites bactériennes dites « sévères », ou en deuxième intention.

De même, pour des raisons de toxicité potentielle, le chloramphénicol doit être prescrit en dernière intention.

4.1.4 Cas particuliers

4.1.4.1 Conjonctivite à *Chlamydia*

Il s'agit de conjonctivites chroniques, résistantes à certains antibiotiques topiques dont le diagnostic étiologique requiert des techniques particulières de prélèvement et de recherche bactérienne. Il est nécessaire de prélever des cellules conjonctivales. Les *Chlamydiae*, qui sont des bactéries à développement intracellulaire, sont reconnues par des techniques de biologie moléculaire après PCR ou par culture cellulaire. Les tétracyclines, les rifamycines et des fluoroquinolones (pour le traitement local) sont efficaces contre les *Chlamydiae*.

La conjonctivite à *Chlamydia trachomatis* (sérovary D à K) peut faire suite à une infection génitale. Dans ce cas, il s'agit d'une maladie sexuellement transmissible et il convient de traiter par une antibiothérapie par voie générale le patient et les partenaires.

Le traitement par voie orale est également nécessaire pour éradiquer les germes de la sphère ORL. Une antibiothérapie locale oculaire est utile car elle permet une action immédiate au niveau des conjonctives.

Concernant les traitements antibiotiques :

- L'érythromycine orale a été comparée à l'érythromycine topique : 4/19 succès (21%) ont été observés dans le groupe traitement topique versus 3/22 (14%) dans le groupe traitement oral [46].
- L'érythromycine 25 mg/kg orale a été comparée au chloramphénicol topique chez 84 patients : tous ont été guéris dans le groupe érythromycine, versus aucun dans le groupe chloramphénicol [47].
- L'érythromycine orale a été comparée au sulfacétamide topique : l'éradication des germes a été observée dans le groupe érythromycine orale, mais pas dans le groupe du sulfamide topique [48].

En France, les molécules les plus utilisées sous forme de topique ophtalmique sont les tétracyclines et la rifamycine (il n'y a pas de macrolide commercialisé sous forme collyre en France), et, par voie générale, les tétracyclines, l'azithromycine (hors AMM) ou des fluoroquinolones (hors AMM) par voie générale.

4.1.4.2 *Trachome*

Le trachome est une des premières causes de cécité dans le monde. C'est une maladie infectieuse limitée à l'œil et due à *Chlamydia trachomatis* (sérovars A à C), qui fait l'objet de nombreux programmes de traitement médical (lutte contre l'infection) ou chirurgical (traitement des séquelles) dans les pays en développement. Les études sont nombreuses, mais très hétérogènes du fait de la grande variété des populations étudiées.

4.1.4.2.1 *Faut-il prescrire un antibiotique ?*

Les différentes études concernant le traitement médical du trachome ont été analysées en 2002 dans une revue Cochrane de niveau 1 [49]. Elle a référencé toutes les études évaluant antibiotiques versus placebo ou abstention thérapeutique, ou les études évaluant antibiotiques topiques versus antibiotiques oraux. Quinze études ont été retenues regroupant 8 678 patients au total.

Les études évaluant antibiotique versus placebo sont trop hétérogènes pour être comparées : populations et méthodologies différentes (études menées sur des groupes d'écoliers, études menées dans un village isolé, études portant uniquement sur les patients traités, souvent pas d'analyse en intention de traiter), pays différents.

La revue Cochrane concernant les études qui comparent antibiotiques versus abstention thérapeutique suggère une diminution du risque relatif de la prévalence pour les patients traités par antibiotiques oraux ou locaux versus ceux non traités. La prévalence de la maladie active et de la biologie positive diminue à 3 et 12 mois chez les patients traités.

4.1.4.2.2 *Quel antibiotique ?*

Les études comparant l'antibiothérapie locale et générale ne mettent pas en évidence de supériorité du traitement oral par rapport au traitement topique.

Le traitement par azithromycine oral en dose unique (20 mg/kg tous les 6 mois si séjour en zone d'endémie) a émergé ces dernières années comme un traitement de référence.

Pour le traitement topique, les tétracyclines représentent l'antibiothérapie de première intention. La rifamycine peut être donnée en deuxième intention.

Plusieurs études sont disponibles en comparaison avec d'autres antibiotiques :

- Azithromycine orale versus tétracycline orale (N=199) : aucune différence significative n'a été observée [50].
- Azithromycine orale versus tétracycline orale (N= 1803) : une diminution plus nette de la prévalence du trachome dans le groupe azithromycine a été observée à 12 mois [51].
- Azithromycine orale versus tétracycline collyre (N=314) : une supériorité significative de l'azithromycine a été observée à 10 semaines [52].
- Azithromycine orale versus traitement local par oxytétracycline/polymyxine B (N= 96) : une supériorité de l'azithromycine a été observée à 6 mois [53].
- Azithromycine orale versus traitement local par oxytétracycline/polymyxine B (N= 168) : aucune différence n'a été observée entre les 2 groupes [54].
- Azithromycine orale versus traitement local par oxytétracycline/polymyxine B (N= 64) : aucune différence n'a été observée entre les 2 groupes [55].
- Minocycline orale versus traitement local par tétracycline (N=96) : la minocycline a été plus efficace à 1 an que la tétracycline topique [56].

4.1.4.3 *Chez l'enfant*

Les streptocoques et *Haemophilus influenzae* étant les bactéries les plus fréquentes, la rifamycine, active sur l'ensemble de 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. En cas de conjonctivite récidivante, il faut redouter une imperforation des voies lacrymales. Dans ces cas, on doit réaliser un prélèvement, et prescrire des massages du sac lacrymal. Le sondage des voies lacrymales doit être effectué à distance de l'infection.

4.2 KÉRATITE BACTÉRIENNE

4.2.1 Rappel clinique

La kératite bactérienne est une infection cornéenne diffuse ou localisée.

Elle doit être immédiatement traitée car elle met en jeu directement le pronostic visuel, surtout si elle se situe dans l'axe optique.

L'œil est rouge, douloureux, photophobe, larmoyant.

L'acuité visuelle est abaissée.

Les kératites bactériennes sont à différencier :

- des kératites virales, qui sont liées à un virus de la famille des *Herpesviridae* ou à un adénovirus et qui ne relèvent pas d'un traitement antibiotique ;
- des kératites fongiques, en particulier en cas de blessure avec un végétal ou en cas de terrain prédisposé (immunodéprimés, greffés) ;
- des kératites amibiennes survenant le plus souvent chez le porteur de lentilles de contact souples, ou post-traumatiques ;
- des kératites sèches, étape ultime de la sécheresse oculaire ;
- des kératites bulleuses, étape ultime de l'insuffisance cornéenne endothéliale.

Tout patient ayant une kératite bactérienne doit bénéficier d'une consultation ophtalmologique en urgence.

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

L'examen ophtalmologique des kératites bactériennes montre un œdème cornéen, une rougeur conjonctivale, des sécrétions purulentes, une photophobie, une baisse d'acuité visuelle, des douleurs intenses. Le contexte est souvent évocateur : porteur de lentilles de contact, traumatisme en particulier par un corps étranger superficiel, syndrome sec, dystrophie cornéenne. Trois formes cliniques peuvent être définies :

- kératite simple : œdème cornéen simple ou kératite ponctuée,
- ulcère de cornée : défaut épithélial visible après instillation de fluorescéine,
- abcès de cornée : infiltration blanchâtre du stroma cornéen.

Les kératites simples et les ulcères correspondent :

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

Les abcès de cornée sont la forme suppurative.

Les critères de gravité d'une kératite bactérienne sont :

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

L'analyse microbiologique doit être effectuée sur un échantillon prélevé en milieu spécialisé par grattage cornéen.

Les bactéries le plus souvent isolées sont [57] :

- chez les non-porteurs de lentilles : streptocoques (16%) et staphylocoques (60%) ;

- chez les porteurs de lentilles de contact : bacilles à Gram négatif (30,5%) : *Klebsiella*, *Serratia*, *Pseudomonas*.

Les kératites de l'enfant sont plus volontiers dues aux germes du tractus ORL, en particulier les streptocoques (y compris *Streptococcus pneumoniae*) et *Haemophilus influenzae*. Les kératites du porteur de lentilles de contact sont plus souvent dues à des bacilles à Gram négatif, en particulier *Pseudomonas aeruginosa*.

4.2.2 Faut-il prescrire un antibiotique ?

Il est indispensable que tout patient porteur d'une kératite bactérienne bénéficie d'un traitement antibiotique adapté et rapide car l'abcès cornéen peut être une menace grave pour le pronostic visuel : perforation cornéenne, endophtalmie, cornée définitivement opaque.

L'abcès de cornée peut aussi être difficilement accessible aux antibiotiques topiques dosés aux posologies de l'AMM, et nécessiter un antibiotique non commercialisé sous forme de collyre. Dans ces cas, on peut utiliser un traitement par collyres préparés extemporanément par les pharmacies hospitalières, afin d'obtenir des collyres non commercialisés et/ou à concentrations plus élevées que ceux du commerce (collyres fortifiés).

En l'absence de critères de gravité ou de facteurs de risque la kératite bactérienne peut être traitée en ambulatoire avec un traitement antibiotique en mono- ou bithérapie.

En présence de critères de gravité ou de facteurs de risque, ou en cas d'échec du traitement après 24 h, il convient de compléter ou refaire le prélèvement pour examen microbiologique, de suivre attentivement et si besoin d'hospitaliser le patient. Le traitement antibiotique sera ensuite adapté en fonction de l'antibiogramme. A ce stade il s'agit la plupart du temps d'un traitement intensif à doses soutenues, associant deux ou trois molécules différentes, comprenant ou non des collyres hospitaliers.

4.2.3 Quel antibiotique ?

Les études comparant plusieurs molécules dans le traitement des kératites bactériennes sont peu nombreuses, elles concernent la comparaison d'efficacité des fluoroquinolones et des collyres fortifiés.

Cinq études prospectives, randomisées, en double insu, de niveau 1 ont été retenues. Elles comparaient toutes des quinolones en monothérapie à une association de collyres fortifiés. Dans tous les cas, l'efficacité a été équivalente dans les deux groupes de traitement, mais avec moins d'effets secondaires dans le groupe traité par quinolones dans trois études sur cinq [58-61]. Les résultats sont résumés dans l'annexe 3.

Il convient d'adapter le traitement aux germes isolés puis à leur sensibilité aux antibiotiques.

Dans l'état actuel des connaissances :

- la ciprofloxacine convient pour traiter la plupart des abcès, ulcères et kératites dus à des bacilles à Gram négatif ou à des staphylocoques sensibles à la méticilline ;
- 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 sont efficaces sur les abcès dus à des bactéries sensibles ;
- les tétracyclines conviennent pour traiter les kératites simples.

Il est à noter que parmi les quinolones, seul le dossier d'AMM de la ciprofloxacine est bien documenté pour le traitement des abcès de cornée.

4.3 BLÉPHARITE BACTÉRIENNE

4.3.1 Rappel clinique

La blépharite bactérienne est une inflammation chronique des paupières dont le *primum movens* est un dysfonctionnement des glandes de Meibomius sécrétant un meibum trop épais responsable d'irritation locale. Une surinfection par des staphylocoques pathogènes ou une activation de l'inflammation par les staphylocoques commensaux est un facteur irritatif supplémentaire.

La blépharite chronique donne des bords palpébraux rouges, une hyperhémie conjonctivale, un larmoiement, des sécrétions surtout présentes le matin à la base des cils, une impression d'inconfort et de brûlure oculaire.

A la lampe à fente, les bords palpébraux sont rouges, hypervascularisés, avec des croûtes à la base des cils et la pression palpébrale fait sortir un mébum épais, difficile à extraire.

Elle peut se compliquer d'une conjonctivite chronique, de chalazions et d'orgelets à répétition, plus rarement d'une kératopathie.

Le prélèvement microbiologique met régulièrement en évidence la présence de germes pathogènes ou commensaux, tels que des staphylocoques, ou des *Demodex*, acariens commensaux de la base des cils. Cependant leur responsabilité n'est pas prouvée.

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

Il faut éviter de prescrire la rifamycine au long cours en raison du risque de sélection rapide de mutants résistants.

4.3.2 Faut-il prescrire un antibiotique ?

L'hygiène des paupières est l'élément clé du traitement de la dysfonction des glandes de Meibomius. Elle comprend le réchauffement et le massage des paupières : elle doit être quotidienne [62].

Tous les antibiotiques locaux utilisés dans le traitement de la blépharite doivent être discutés en tenant compte de leur forme galénique ou de leur activité antistaphylococcique. Les formes pommade ou gel sont plus adaptées que le collyre pour une application palpébrale. Il convient de hiérarchiser la place des uns par rapport aux autres.

Dans une série de 111 patients, Shulman et coll. ont montré que la dexaméthasone seule avait autant d'efficacité sur les signes cliniques de blépharite que l'association dexaméthasone-néomycine-polymyxine B, sauf sur les sécrétions conjonctivales. En revanche, le traitement par antibiotiques entraînait de façon logique un plus grand taux de réduction (90%) ou d'éradication (50%) des germes, comparé à la dexaméthasone seule (34% et 17% respectivement) [63].

Aucune étude publiée comparant traitement antibiotique versus soins de paupière seuls n'a été identifiée.

Les tétracyclines orales ont montré leur efficacité dans la rosacée oculaire [62]. Cette efficacité a ensuite été précisée pour l'oxytétracycline [64], et la doxycycline [65]. L'efficacité des tétracyclines dans cette indication vient de la réduction de la lipase des staphylocoques de la flore commensale, diminuant ainsi la libération d'acides gras libres, et d'une activité anticollagénase, anti-angiogénique et antichémotactique [62].

4.3.3 Quel antibiotique ?

La difficulté rencontrée dans l'indication blépharite, est que généralement les études concernent des blépharoconjonctivites, où la part exacte de blépharites pures est faible. Les principaux antibiotiques efficaces sur les staphylocoques sont les tétracyclines, l'acide fusidique et les aminosides. La rifamycine, bien qu'ayant une activité antistaphylococcique, n'est pas indiquée dans le traitement des blépharites. Ce traitement en monothérapie, très souvent long et répété, favorise la sélection rapide de mutants résistants.

Dans les blépharites, les fluoroquinolones ont une efficacité antibactérienne supérieure à celle du placebo, mais une efficacité clinique identique. L'utilisation locale de fluoroquinolones n'est pas recommandée dans la stratégie thérapeutique du traitement des blépharites, d'autant qu'il s'agit d'un traitement prolongé dans le cadre d'une

pathologie chronique. La pression de sélection induite par cette classe d'antibiotique est telle qu'il convient d'en arrêter la prescription dans cette pathologie.

Les études comparatives de niveau 1 et 2 sont résumées dans l'annexe 3 [67-75].

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).

4.3.4 Cas particuliers

Le chalazion est une obstruction chronique 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.

Il se traite par soins de paupières initialement expliqués aux patients par l'ophtalmologiste et, dans les cas graves, par pommade corticoïde. En cas d'échec, on propose classiquement une incision chirurgicale sous anesthésie locale.

L'orgelet est l'infection d'une glande sébacée des paupières (glande de Zeiss ou de Moll). Il se présente habituellement sous la forme d'une pustule centrée par un cil. Les germes les plus fréquents sont les 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.

Annexe 1 : flore bactérienne du sujet normal**A/ Flore bactérienne conjonctivale du sujet asymptomatique non porteur de lentilles de contact [76]**

Germes	Fréquence
Gram positifs*	71.5 %
<i>Staphylococcus aureus</i>	21.7 %
streptocoques des groupes A, B, C, G	4.5 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4.6 %
streptocoques du groupe D	17.0 %
streptocoques non groupables	23.7 %
Gram négatifs	28.5 %
<i>Acinetobacter</i>	3.1 %
<i>Aeromonas</i>	0%
<i>Branhamella catarrhalis</i>	2.4 %
<i>Citrobacter</i>	0.7 %
<i>Enterobacter</i>	1.7 %
<i>Escherichia coli</i>	0.5 %
<i>Haemophilus</i>	7.5 %
<i>Klebsiella</i>	1.4 %
<i>Moraxella</i>	1.1 %
<i>Pseudomonas</i>	2.0 %
<i>Proteus</i>	5.5 %
<i>Serratia</i>	1.3 %
Divers	1.3 %

* ce tableau ne tient pas compte des staphylocoques à coagulase négative

B/ Flore conjonctivale prélevée au moment de l'intervention (glaucome ou cataracte). Résultat de 126 frottis conjonctivaux positifs [77]

	Nombre de souches	%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	109	86.5
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	5.5
<i>Enterococcus</i>	3	2.4
<i>Proteus mirabilis</i>	2	1.6
<i>Proteus vulgaris</i>	1	0.8
Streptocoques non hémolytiques	11	0.8
Streptocoques α hémolytiques	1	0.8
<i>Enterobacter</i>	1	0.8
Corynébactéries	1	0.8

Annexe 2 : nombre d'études publiées en fonction des antibiotiques

Tétracycline	39
Gentamicine	37
Ofloxacin	36
Tobramycine	26
Ciprofloxacine	22
Chloramphénicol	21
Polymyxine B	15
Norfloxacine	9
Acide fusidique	9
Triméthoprime	9
Neomycine	8
Sulfacétamide	6
Bacitracine	6
Kanamycine	4
Rifamycine	3
Colistine	3
Gramicidine	3
Neosporine	2
Nétilmicine	2
Framycétine	0
TOTAL	260

Annexe 3 : études comparatives : traitement antibiotique des conjonctivites, blépharites et kératites bactériennes

Référence	Année	N	Antibiotiques comparés			Avantage bactériologique	Avantage clinique	Meilleure tolérance
CONJONCTIVITES								
Van Bijsterveld [45]	1987	248	Ac. fusidique	Chloramphénicol		A.fusidique	A.fusidique	Non significatif
Jacobson [78]	1988	120	Norfloxacine	Tobramycine		Non significatif	Non significatif	Non significatif
Lohr [41]	1988	158	TP	Gentamycine	Sulfacétamide	Non significatif	Non significatif	Non significatif
Behrens-Baumann [38]	1988	42	TP	Chloramphénicol		Non significatif	Non significatif	Non significatif
TP study group (4 études poolées) [36]	1989	528	TP	Chloramphénicol		Non significatif	TP	Non significatif
			TP	Chloramphénicol		Non significatif	TP	Non significatif
			TP	Chloramphénicol		Non significatif	TP	Non significatif
			TP	Chloramphénicol		Non significatif	Chloramphénicol	Non significatif
Adenis [37]	1989	163	Ac. fusidique	Rifamycine		Non significatif	Non significatif	Non significatif
Horven [40]	1993	340	Ac. fusidique	Chloramphénicol		Non significatif	Non significatif	Non significatif
Malminiemi [42]	1996	57	Loméfloxacine	Ac. fusidique		Loméfloxacine	Non significatif	Loméfloxacine
Gallenga [39]	1999	99	Loméfloxacine	Tobramycine		Loméfloxacine	Non significatif	Non significatif
Milazzo [43]	1999	45	Netilmicine	Tobramycine		Nétilmycine	Non significatif	Non significatif
Papa [44]	2000	121	Netilmicine	Tobramycine		Non significatif	Non significatif	Non significatif
CONJONCTIVITES ET BLEPHARITES								
Lamberts [72]	1984	71	TPS	TP		Non significatif	Non significatif	Non significatif
Lamberts [72]	1984	85	TPS	TP		Non significatif	Non significatif	Non significatif
Nozik [74]	1985	75	TPS	PNG		Non significatif	Non significatif	Non significatif
Nozik [74]	1985	107	TPS	TP		TP	Non significatif	Non significatif
Gwon [70]	1992	345	Ofloxacine	Tobramycine		Non significatif	Non significatif	Non significatif
Gwon [71]	1992	104	Ofloxacine	Gentamicine		Non significatif	Non significatif	Ofloxacine
Miller [34]	1992	488	Norfloxacine	Gentamicine		Non significatif	Non significatif	Non significatif
Power [75]	1993	57	Ciprofloxacine	Chloramphénicol		Non significatif	Ciprofloxacine	Non significatif
Bloom [69]	1994	464	Ciprofloxacine	Tobramycine		Non significatif	Non significatif	Non significatif
Adenis [67]	1995	41	Ciprofloxacine	Rifamycine		Non significatif	Ciprofloxacine	Non significatif
Adenis [68]	1996	39	Ciprofloxacine	Ac. fusidique		Non significatif	Biais	Non significatif
KERATITES								
Leibowitz [33]	1991	148	Ciprofloxacine	Tobramycine+céfazoline fortifiés		Non significatif	Non significatif	Non significatif
O'Brien [61]	1995	248	Ofloxacine	Tobramycine+céfazoline fortifiés		Non significatif	Non significatif	Ofloxacine
Hyundiuk [60]	1996	324	Ciprofloxacine	Ra+céfazoline fortifiés		Non significatif	Non significatif	Ciprofloxacine
Oflo study group [59]	1997	122	Ofloxacine	Tobramycin+céfuroxime fortifiés		Non significatif	Non significatif	Ofloxacine
Panda [58]	1999	30	Ofloxacine	Tobramycin+céfazoline fortifiés		Non significatif	Non significatif	Non significatif

TP = Triméthoprime+Polymyxine B

TSP = Triméthoprime+Polymyxine B-Sulfacétamide

PNG = Polymyxine B+Néomycine+Gramicidine

BIBLIOGRAPHIE

1. Knauf HP, Silvany R, Southern PM Jr., Risser RC, Wilson SE. Susceptibility of corneal and conjunctival pathogens to ciprofloxacin. *Cornea*, 1996; 15: 66-71.
2. Goldstein MH, Kowalski RP, Gordon YJ. Emerging fluoroquinolone resistance in bacterial keratitis: a 5-year review. *Ophthalmology*, 1999; 106: 1313-8.
3. Kunimoto DY, Sharma S, Garg P, Rao GN. In vitro susceptibility of bacterial keratitis pathogens to ciprofloxacin. Emerging resistance. *Ophthalmology*, 1999; 106: 80-5.
4. Alexandrakis G, Alfonso EC, Miller D. Shifting trends in bacterial keratitis in south Florida and emerging resistance to fluoroquinolones. *Ophthalmology*, 2000; 107: 1497-502.
5. Tuft SJ, Matheson M. In vitro antibiotic resistance in bacterial keratitis in London. *Br J Ophthalmol*, 2000; 84: 687-91.
6. Garg P, Sharma S, Rao GN. Ciprofloxacin-resistant *Pseudomonas keratitis*. *Ophthalmology*, 1999; 106: 1319-23.
7. Robinson A, Kremer I, Avisar R, Gatton D, Savir H, Yassur Y. The combination of topical ceftazidime and aminoglycosides in the treatment of refractory pseudomonal keratitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1999; 237: 177-80.
8. Domart Y, Fantin B. Quinolones, in *Médicaments anti-infectieux*, C. Carbon, B. Regnier, and G. Saimot, Editors. 1994, Flammarion Médecine-Sciences: Paris. p. 123-46.
9. Hooper DC, Wolfson JS. The quinolones: mode of action and bacterial resistance, in *Antibiotics in laboratory medicine*, V. Lorian, Editor. 1991, Williams and Wilkins: Baltimore. p. 665-90.
10. Résumé des Caractéristiques du Produit de la ciprofloxacin.
11. Caron F, Humbert G. Aminoglycosides, in *Médicaments anti-infectieux*, C. Carbon, B. Regnier, and G. Saimot, Editors. 1994, Flammarion Médecine-Sciences: Paris. p. 103-21.
12. Davies JE. Aminoglycoside-aminocyclitol antibiotics and their modifying enzymes, in *Antibiotics in laboratory medicine*, V. Lorian, Editor. 1991, Williams and Wilkins: Baltimore. p. 691-713.
13. Portier H, Drugeon HB. Acide fusidique, in *Médicaments anti-infectieux*, C. Carbon, B. Regnier, and G. Saimot, Editors. 1994, Flammarion Médecine-Sciences: Paris. p. 243-48.
14. Neu HC. Bacterial resistance to other antibacterial agents, in *Antibiotics in laboratory medicine*, V. Lorian, Editor. 1991, Williams and Wilkins: Baltimore. p. 714-22.
15. Duval J, Soussy CJ. *Antibiothérapie*. 1990, Paris: Masson. 109-55.
16. Sotto A, Jourdan J. Tétracyclines, in *Médicaments anti-infectieux*, C. Carbon, B. Regnier, and G. Saimot, Editors. 1994, Flammarion Médecine-Sciences: Paris. p. 199-204.
17. Fraunfelder FT, Bagby GC, Kelly DJ. Fatal aplastic anaemia following topical administration of ophthalmic chloramphenicol. *Am J Ophthalmol*, 1982; 93: 356-60.
18. Buckley RJ, Kirkness CM, Kansi JJ. Is it time to stop using chloramphenicol on the eye? Safe in patients with no history of blood dyscrasia. *BMJ*, 1995; 311: 450-1.
19. Fraunfelder FT, Morgan RL, Yunis AA. Blood dyscrasias and topical ophthalmic chloramphenicol. *Am J Ophthalmol*, 1993; 115: 812-3.

20. Mcwaae JA, Chang J, Lipton JH. Drug-induced fatal aplastic anaemia following cataract surgery. *Can J Ophthalmol*, 1992; 27: 313-5.
21. Hall AV, Das SS, Tabaqchali S. Is it time to stop using chloramphenicol on the eye? Risk is low in short courses. *BMJ*, 1995; 311: 450-1
22. Lancaster T, Swart AM, Jick H. Risk of serious haematological toxicity with use of chloramphenicol eye drops in a British general practice database. *BMJ*, 1998; 316: 667.
23. Wiholm BE, Kelly JP, Kaufman D, Issaragrisil S, Levy M, Anderson T, Shapiro S. Relation of aplastic anaemia to use of chloramphenicol eye drops in two international case-control studies. *BMJ*, 1998; 316: 666.
24. Mulla RJ, Barnes E, Rogers TR. It is time to stop using chloramphenicol on the eye? Fears are based on only six cases. *BMJ*, 1995; 311: 450-1.
25. Hass C, Pittasch K, Handrick W, Tauchnitz R. Actinomycetes canaliculitis--case reports. *Immun Infekt*, 1995; 23: 222-3.
26. Rudski E, Kecik T, Portacha L, Rebandel P, Pauk M. Incidence of hypersensitivity to antibiotics and preservatives in eye drops. *Klin Oczna*, 1995; 97: 66-7.
27. Hatinen A, Terasvirta M, Fraki JE. Contact allergy to components in topical ophthalmologic preparations. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 1985; 63: 424-6.
28. Bullard SR, O'Day DM. Pseudomembranous conjunctivitis following topical gentamicin therapy. *Arch Ophthalmol*, 1997; 115: 1591-2.
29. McNab AA. Lacrimal canalicular obstruction associated with topical ocular medication. *Aust N Z J Ophthalmol*, 1998; 26: 219-23.
30. Weston BC, Loveless JW. Canalicular stenosis due to topical use of fortified antibiotics. *Can J Ophthalmol*, 2000; 35: 334-5.
31. Sheikh A, Hurwitz B. Topical antibiotics for acute bacterial conjunctivitis: a systematic review. *Br J Gen Pract*, 2001; 51: 473-7.
32. Gigliotti F, Hendley JO, Morgan J, Michaels R, Dickens M, Lohr J. Efficacy of topical antibiotic therapy in acute conjunctivitis in children. *J Pediatr*, 1984; 104: 623-6.
33. Leibowitz HM. Clinical evaluation of ciprofloxacin 0.3% ophthalmic solution for treatment of bacterial keratitis. *Am J Ophthalmol*, 1991; 112: 34S-47S.
34. Miller IM, Wittreich J, Vogel R, Cook TJ. The safety and efficacy of topical norfloxacin compared with placebo in the treatment of acute bacterial conjunctivitis. The Norfloxacin-Placebo Ocular Study Group. *Eur J Ophthalmol*, 1992; 2: 58-66.
35. Baum J, Barza M. The evolution of antibiotic therapy for bacterial conjunctivitis and keratitis: 1970-2000. *Cornea*, 2000; 19: 659-72.
36. The Trimethoprim-Polymyxin B Sulphate Ophthalmic Ointment Study Group Trimethoprim-polymyxin B sulphate ophthalmic ointment versus chloramphenicol ophthalmic ointment in the treatment of bacterial conjunctivitis--a review of four clinical studies.. *J Antimicrob Chemother*, 1989; 23: 261-6.
37. Adenis JP, Arrata M, Gastaud P, Limon S, Massin M. A multicenter randomized study of fusidic acid ophthalmic gel and rifamycine eyedrops in acute conjunctivitis. *J Fr Ophtalmol*, 1989; 12: 317-22.

38. Behrens-Baumann W, Quentin CD, Gibson JR, Calthrop JG, Harvey SG, Booth K. Trimethoprim-polymyxin B sulphate ophthalmic ointment in the treatment of bacterial conjunctivitis: a double-blind study versus chloramphenicol ophthalmic ointment. *Curr Med Res Opin*, 1988; 11: 227-31.
39. Gallenga PE, Lobefalo L, Colangelo L, Della Loggia G, Orzalesi N, Velati P, Bujtar E, Ponte F, Damiani S, Bucci MG, Bonini S, Curatola MR, Palma LA, Bonomi L, Tomazzoli Gerosa L, Pagliarusco A, Milan E, Jauch A. Topical lomefloxacin 0.3% twice daily versus tobramycin 0.3% in acute bacterial conjunctivitis: A multicenter double-blind phase III study. *Ophthalmologica*, 1999; 213: 250-7.
40. Horven I. Acute conjunctivitis. A comparison of fusidic acid viscous eye drops and chloramphenicol. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 1993; 71: 165-8.
41. Lohr JA, Austin RD, Grossman M, Hayden GF, Knowlton GM, Dudley SM. Comparison of three topical antimicrobials for acute bacterial conjunctivitis. *Pediatr Infect Dis J*, 1988; 7: 626-9.
42. Malminiemi K, Kari O, Latvala ML, Voutilainen R, Miettinen A, Jauch A. Topical lomefloxacin twice daily compared with fucidic acid in acute bacterial conjunctivitis. *Acta Ophthalmol Scand*, 1996; 74: 280-4.
43. Milazzo G, Papa V, Carstocea B, Chercota G, Rodica P, Gafencu O, Santocono M. Topical netilmicin compared with tobramycin in the treatment of external ocular infection. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 1999; 37: 243-8.
44. Papa V, Aragona P, Scuderi AC, Blanco AR, Zola P, Di BA, Santocono M, Milazzo G. Treatment of acute bacterial conjunctivitis with topical netilmicin. *Cornea*, 2002; 21: 43-7.
45. van Bijsterveld OP, el Batawi Y, Sobhi FS, Nassar MW. Fusidic acid in infections of the external eye. *Infection*, 1987; 15: 16-9.
46. Patamasucon P, Rettig PJ, Faust KL, Kusmiesz HT, Nelson JD. Oral vs. topical erythromycin therapies for chlamydial conjunctivitis. *Am J Dis Child*, 1982; 136: 817-21.
47. Sandstrom I. Treatment of neonatal conjunctivitis. *Arch Ophthalmol*, 1987; 105: 925-8.
48. Heggie AD, Jaffe AC, Stuart LA, Thombre PS, Sorensen RU. Topical sulfacetamide vs oral erythromycin for neonatal chlamydial conjunctivitis. *Am J Dis Child*, 1985; 139: 564-6.
49. Mabey D, Fraser-Hurt N. Antibiotics for trachoma (cochrane review). *The cochrane library*, 2002; 2.
50. Bailey RL, Arullendran P, Whittle HC, Mabey DC. Randomised controlled trial of single-dose azithromycin in treatment of trachoma. *Lancet*, 1993; 342: 453-6.
51. Fraser-Hurt N, Bailey RL, Cousens S, Mabey D, Faal H, Mabey DC. Efficacy of oral azithromycin versus topical tetracycline in mass treatment of endemic trachoma. *Bull World Health Organ*, 2001; 79: 632-40.
52. Bowman RJ, Sillah A, Van Dehn C, Goode VM, Muquit M, Johnson GJ, Milligan P, Rowley J, Faal H, Bailey RL. Operational comparison of single-dose azithromycin and topical tetracycline for trachoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000; 41: 4074-9.
53. Guzey M, Aslan G, Ozardali I, Basar E, Satıcı A, Karadede S. Three-day course of oral azithromycin vs topical oxytetracycline/polymyxin in treatment of active endemic trachoma. *Jpn J Ophthalmol*, 2000; 44: 387-91.

54. Dawson CR, Schachter J, Sallam S, Sheta A, Rubinstein RA, Washton H. A comparison of oral azithromycin with topical oxytetracycline/polymyxin for the treatment of trachoma in children. *Clin Infect Dis*, 1997; 24: 363-8.
55. Tabbara KF, Abu-el-Asrar A, al-Omar O, Choudhury AH, al-Faisal Z. Single-dose azithromycin in the treatment of trachoma. A randomized, controlled study. *Ophthalmology*, 1996; 103: 842-6.
56. Tabbara KF, Summanen P, Taylor PB, Burd EM, al Omar O. Minocycline effects in patients with active trachoma. *Int Ophthalmol*, 1988; 12: 59-63.
57. 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: 834-8.
58. Panda A, Ahuja R, Sastry SS. Comparison of topical 0.3% ofloxacin with fortified tobramycin plus cefazolin in the treatment of bacterial keratitis. *Eye*, 1999; 13: 744-7.
59. The Ofloxacin Study Group. Ofloxacin monotherapy for the primary treatment of microbial keratitis: a double-masked, randomized, controlled trial with conventional dual therapy. *Ophthalmology*, 1997; 104: 1902-9.
60. Hyndiuk RA, Eiferman RA, Caldwell DR, Rosenwasser GO, Santos CI, Katz HR, Badrinath SS, Reddy MK, Adenis JP, Klauss V. Comparison of ciprofloxacin ophthalmic solution 0.3% to fortified tobramycin-cefazolin in treating bacterial corneal ulcers. Ciprofloxacin Bacterial Keratitis Study Group. *Ophthalmology*, 1996; 103: 1854-62; discussion 1862-3.
61. O'Brien TP, Maguire MG, Fink NE, Alfonso E, McDonnell P. Efficacy of ofloxacin vs cefazolin and tobramycin in the therapy for bacterial keratitis. Report from the Bacterial Keratitis Study Research Group. *Arch Ophthalmol*, 1995; 113: 1257-65.
62. Hoang-Xuan T. Rosacée oculaire. *J Fr Ophtalmol*, 1999; 22: 467-74.
63. Shulman DG, Sargent JB, Stewart RH, Mester U. Comparative evaluation of the short-term bactericidal potential of a steroid-antibiotic combination versus steroid in the treatment of chronic bacterial blepharitis and conjunctivitis. *Eur J Ophthalmol*, 1996; 6: 361-7.
64. Bartholomew RS, Reid BJ, Cheesbrough MJ, Macdonald M, Galloway NR. Oxytetracycline in the treatment of ocular rosacea: a double-blind trial. *Br J Ophthalmol*, 1982; 66: 386-8.
65. Frucht-Pery J, Chayet AS, Feldman ST, Lin S, Brown SI. The effect of doxycycline on ocular rosacea. *Am J Ophthalmol*, 1989; 107: 434-5.
66. Seal DV, Wright P, Ficker L. Placebo-controlled trial of fusidic acid gel and oxytetracycline for recurrent blepharitis and rosacea. *Br J Ophthalmol*, 1995; 79.
67. Adenis JP, Colin J, Verin P, Saint-Blancat P, Malet F. Ciprofloxacin ophthalmic solution versus rifamycin ophthalmic solution for the treatment of conjunctivitis and blepharitis. *Eur J Ophthalmol*, 1995; 5: 82-7.
68. Adenis JP, Colin J, Verin P, Riss I, Saint-Blancat P. Ciprofloxacin ophthalmic solution in the treatment of conjunctivitis and blepharitis: a comparison with fusidic acid. *Eur J Ophthalmol*, 1996; 6: 368-74.
69. Bloom PA, Leeming JP, Power W, Laidlaw DA, Collum LM, Easty DL. Topical ciprofloxacin in the treatment of blepharitis and blepharoconjunctivitis. *Eur J Ophthalmol*, 1994; 4: 6-12.
70. Gwon A Ofloxacin Study Group II. Ofloxacin vs. tobramycin for the treatment of external ocular infection.. *Arch Ophthalmol*, 1992; 110: 1234-7.
71. Gwon A. Topical ofloxacin compared with gentamicin in the treatment of external ocular infection. Ofloxacin Study Group. *Br J Ophthalmol*, 1992; 76: 714-8.

72. Lamberts DW, Buka T, Knowlton GM. Clinical evaluation of trimethoprim-containing ophthalmic solutions in humans. *Am J Ophthalmol*, 1984; 98: 11-6.
73. Miller IM, Vogel R, Cook TJ, Wittreich J. Topically administered norfloxacin compared with topically administered gentamicin for the treatment of external ocular bacterial infections. The Worldwide Norfloxacin Ophthalmic Study Group. *Am J Ophthalmol*, 1992; 113: 638-44.
74. Nozik RA, Smolin G, Knowlton G, Austin R. Trimethoprim-polymyxin B ophthalmic solution in treatment of surface ocular bacterial infections. *Ann Ophthalmol*, 1985; 17: 746-8.
75. Power WJ, Collum LM, Easty DL, Bloom PA, Laidlaw DA, Libert J, Sangers D, Wuokko M, Saksela T. Evaluation of efficacy and safety of ciprofloxacin ophthalmic solution versus chloramphenicol. *Eur J Ophthalmol*, 1993; 3: 77-82.
76. Dezard X. Flore conjonctivale bactérienne potentiellement pathogène des examens pré-opératoires. A propos d'une série de 24897 cultures conjonctivales. Thèse de Médecine, Paris, 1989.
77. Herde J, Tost M, Wilhems D, Höhne C, Thiele T. Untersuchungen der perioperativen konjunktivalflora. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd*, 1996; 209: 13-20.
78. Jacobson JA, Call NB, Kasworm EM, Dirks MS, Turner RB. Safety and efficacy of topical norfloxacin versus tobramycin in the treatment of external ocular infections. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998; 32: 1820-4.