

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2010

Thèse N° 063/10

OEIL ET ANTIBIOTIQUES, A LA LUMIÈRE DES NOUVELLES MOLÉCULES. REVUE DE LA LITTÉRATURE

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 26/03/2010

PAR

Mr. TAZI NACER

Né le 02 Août 1984 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Antibiotiques - Oeil - Pharmacocinétique - Résistances bactériennes
Nouvelles molécules

JURY

M. ZAGHLOUL KHALID.....	PRESIDENT
Professeur d'Ophtalmologie	
M. ZEROUALI OUARITI KHALID.....	RAPPORTEUR
Professeur habilité de Microbiologie	
M. NEJJARI CHAKIB.....	} JUGE
Professeur d'Epidémiologie clinique	
M. EL KETTANI ELHAMIDI ASMAE.....	
Professeur agrégée d'Ophtalmologie	
M. BONO WAFAA.....	
Professeur agrégée de Médecine interne	

Liste des abréviations

AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
ASC	: Aire Sous la Courbe
AUC	: Area Under Curve
C	: concentration
CMB	: concentration minimale bactéricide
CMI	: concentration minimale inhibitrice
DCI	: Dénomination Commune Internationale
H.A	: humeur aqueuse
IM	: intra-musculaire
Inj	: injectable
IV	: intraveineux
MRSA	: méthicilline-résistant Staphylococcus aureus
SC	: sous-cutané

PLAN

Introduction	5
I - Méthodologie de recherche	7
II - Rappel Anatomophysiologique	8
II-1 Anatomie	8
II-1-1 Anatomie de l'œil	8
II-1-2-Vascularisation de l'œil	13
II-2-Physiologie : les barrières oculaires	14
II-2-1-Barrière hématoaqueuse	14
II-2-2-Barrière hémato rétinienne	15
II-2-3-Barrière épithéliale cornéenne	16
III - Pharmacologie	17
III-1 - Pharmacocinétique	17
III-1-1- Principaux paramètres étudiés	17
III-1-2-Facteurs de variation en ophtalmologie	19
III-2-Pharmacodynamie	25
III-2-1-Concentration minimale inhibitrice (CMI) et Concentration minimale bactéricide (CMB).....	25
III-2-2-Antibiotiques bactériostatiques ou bactéricides	25
III-2-3-Temps d'exposition	27
III-2-4-ASC/CMI	27
III-2-5-Quotient inhibiteur	27
III-2-6-Concentrations critiques	28
III-2-7- l'effet post antibiotique	28
III-2-8-Antibiotiques « temps-dépendants », « concentration-dépendants » et « dose-dépendants».....	29

IV - Ecologie bactérienne en ophtalmologie.....	31
IV-1-La flore commensale.....	31
IV-2-La flore responsable d'infections.....	32
IV-2-1 Conjonctivites.....	32
IV-2-2 Kératites.....	32
Exemple du CHU de Casablanca.....	35
IV-2-3 Endophtalmies post opératoires.....	36
V - Résistance bactérienne en ophtalmologie.....	38
Exemple du CHU de Casablanca.....	42
VI - Différentes familles d'antibiotiques.....	47
VI-1-Quinolones.....	47
VI-2-Glycopeptides.....	60
VI-3- β -lactamines.....	66
VI-4-Macrolides.....	79
VI-5-chloramphénicol.....	81
VI-6- les aminosides.....	87
VI-7- les cyclines.....	94
VI-8- les sulfamides et Diaminopyridines.....	98
VI-9-La fosfomycine.....	102
VI-10-La rifamycine.....	105
VI-11-Les polypeptides.....	107
VI-12-Acide fusidique.....	110
VI-13-Nouvelles molécules.....	112
VI-13-1-La Besifloxacin.....	112
VI-13-2-Linézolid.....	114
VI-13-3-Telithromycine.....	119
VI-13-4-La tigécycline.....	119

VI-13-5-L'ertapénem	120
VI-13-6-La daptomycine	120
VII -Principales indications de l'antibiothérapie en ophtalmologie	121
VII-1-Conjonctivites bactériennes	121
VII-2-Kératites bactériennes	123
VII-3-L'endophtalmie bactérienne aigue	127
VII-3-1-Traitement préventif des endophtalmies	127
VII-3-2-Traitement curatif des endophtalmies	130
Conclusion	134
Résumés	135
Bibliographie	138

INTRODUCTION

Les infections oculaires peuvent causer des dommages aux structures oculaires, pouvant conduire à la perte de la vision.

L'arsenal thérapeutique disponible pour faire face à ces infections est très riche, comprenant plusieurs familles antibiotiques, anciennes ou nouvelles.

Au cours de ces dernières années, l'utilisation croissante des antibiotiques en ophtalmologie s'est accompagnée d'une augmentation des résistances de bactéries à ces mêmes antibiotiques.

En plus de l'émergence des souches résistantes, les antibiotiques utilisés en ophtalmologie doivent répondre à des critères spécifiques à l'œil ; cet organe de petite taille mais d'une grande complexité anatomique et fonctionnelle ;

- Pénétration intraoculaire malgré les barrières oculaires,
- absence de toxicité et d'interférence avec le fonctionnement des structures visuelles,
- conditionnement spécifique à l'usage oculaire ...

Sont autant de contraintes qui restreignent le choix des antibiotiques disponibles dans cette application.

Par ailleurs, l'arrivée sur le marché de nouvelles molécules d'antibiotiques dont certaines sont utilisées en ophtalmologie peut compliquer d'avantage les prescriptions si elles ne sont pas suffisamment documentées.

Le but de cette étude bibliographique est de rappeler les bases anatomo-physiologiques, pharmacodynamiques et pharmacocinétiques nécessaires pour la compréhension de l'antibiothérapie en ophtalmologie et de décrire aussi bien les anciennes que les nouvelles molécules destinées à une antibiothérapie ophtalmologique en passant en revue les bactéries les plus fréquemment isolées,

leur mécanisme de résistance aux antibiotiques et le taux de résistance enregistré dans quelques services ophtalmologiques tel qu'au CHU Ibn Rochd de Casablanca. Puis dans un deuxième volet nous abordons chaque antibiotique en fonction des différentes pathologies infectieuses de l'œil et la place qu'il mérite dans la prescription ophtalmologique

Enfin nous présentons les recommandations de quelques sociétés savantes pour le traitement des principales infections oculaires.

Cette revue de littérature visera à mettre entre les mains de l'ophtalmologiste un document actualisé pouvant l'aider dans des prescriptions quotidiennes d'antibiotiques.

I-Méthodologie de recherche :

Pour la réalisation de cette revue de littérature, nous avons utilisé comme moteurs de recherche :

- a- Science direct
- b- Pub Med.
- c- Google.

Et comme Mots clés : Antibiotiques, œil, pharmacocinétique, résistances bactériennes, nouvelles molécules.

Résultats : Nous avons obtenu plus de 5000 références, en faisant différentes combinaisons avec les différents mots clés suscités.

Nous avons retenu environ 200 articles pertinents en rapport direct avec notre sujet, et dont la majorité est de publication récente. Ce qui nous a permis de réaliser cette revue de littérature.

L'exploitation de la base des données du laboratoire de microbiologie du CHU IBN ROCHD de Casablanca, a été réalisée grâce au logiciel WHONET 5.4.

II-Rappel anatomo-physiologique :

II-1-Anatomie (Réf : Anatomie topographique (Lahlaidi))

II-1-1-Anatomie de l'œil :

Le globe oculaire est une sphère située dans la cavité orbitaire.

La sphère oculaire est creuse, ses parois sont formées par trois membranes :

- Une membrane externe, la sclérotique, dont la portion antérieure, transparente, représente la cornée.
- Une membrane moyenne, la choroïde, couche vasculaire dont la portion antérieure constitue l'iris.
- Une membrane interne, la rétine, de nature nerveuse.

Elle contient le cristallin interposé entre deux cavités occupées par l'humeur aqueuse, en avant, et le corps vitré, en arrière.

Du point de vue topographique, on peut diviser le globe oculaire en deux segments :

- Un segment antérieur et
- Un segment postérieur.

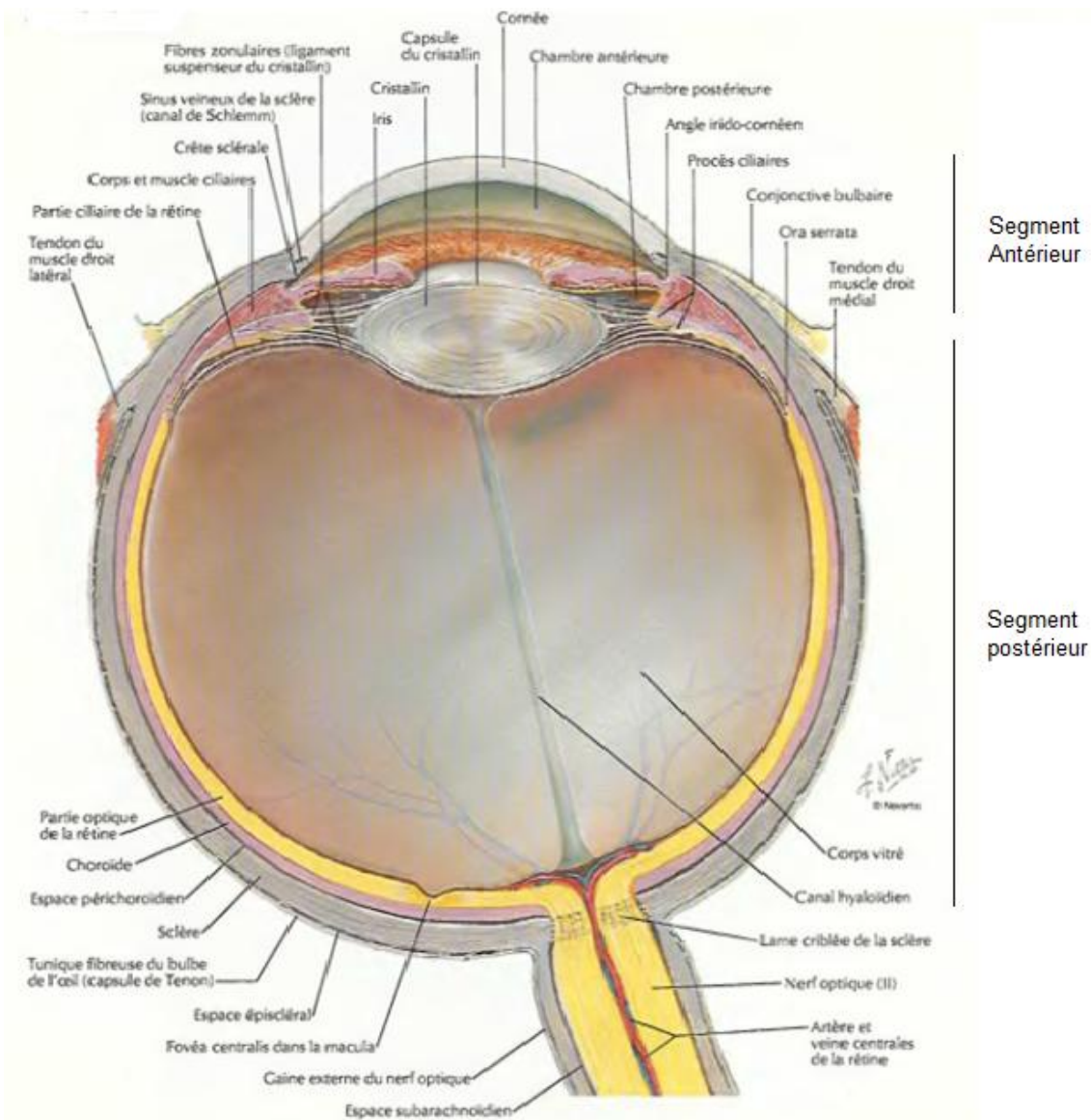


Schéma N°1 : coupe transversale du globe oculaire. (Atlas d'Anatomie Humaine.

NETTER)

a-Le segment antérieur :

Il est constitué d'avant en arrière par la cornée, la chambre antérieure, l'iris, la chambre postérieure, le cristallin et la région irido-ciliaire ou région ciliaire.

La cornée est la portion transparente de la sclérotique.

Elle est constituée de deux membranes épithéliales antérieure et postérieure entre lesquelles est intercalée une couche de tissu conjonctif.

La chambre antérieure est l'espace délimité, d'une part, par la cornée et le limbe scléro-cornéen et, d'autre part, par la verticale passant par l'iris.

Elle communique avec la chambre postérieure à travers l'orifice pupillaire.

Cet espace est rempli par l'humeur aqueuse, liquide incolore provenant, par filtration, à partir des vaisseaux de l'iris et des procès ciliaires.

L'iris est un diaphragme circulaire se réglant automatiquement suivant la quantité de lumière reçue.

Il présente en son centre un orifice arrondi : la pupille.

La chambre postérieure est un espace virtuel compris entre l'iris et le cristallin; elle contient l'humeur aqueuse et communique avec la chambre antérieure à travers la pupille.

Le cristallin est une lentille biconvexe, situé entre l'iris et le corps vitré.

La région ciliaire est une formation annulaire, servant de lieu d'insertion de l'appareil de suspension du cristallin. Elle comporte:

- Le muscle ciliaire : muscle de l'accommodation.
- Les procès ciliaires, constitués par des pelotons vasculaires (lieu de sécrétion de l'humeur aqueuse).
- L'angle irido-cornéen, où circule l'humeur aqueuse. Celle-ci est éliminée au niveau du trabéculum (sorte de filtre).

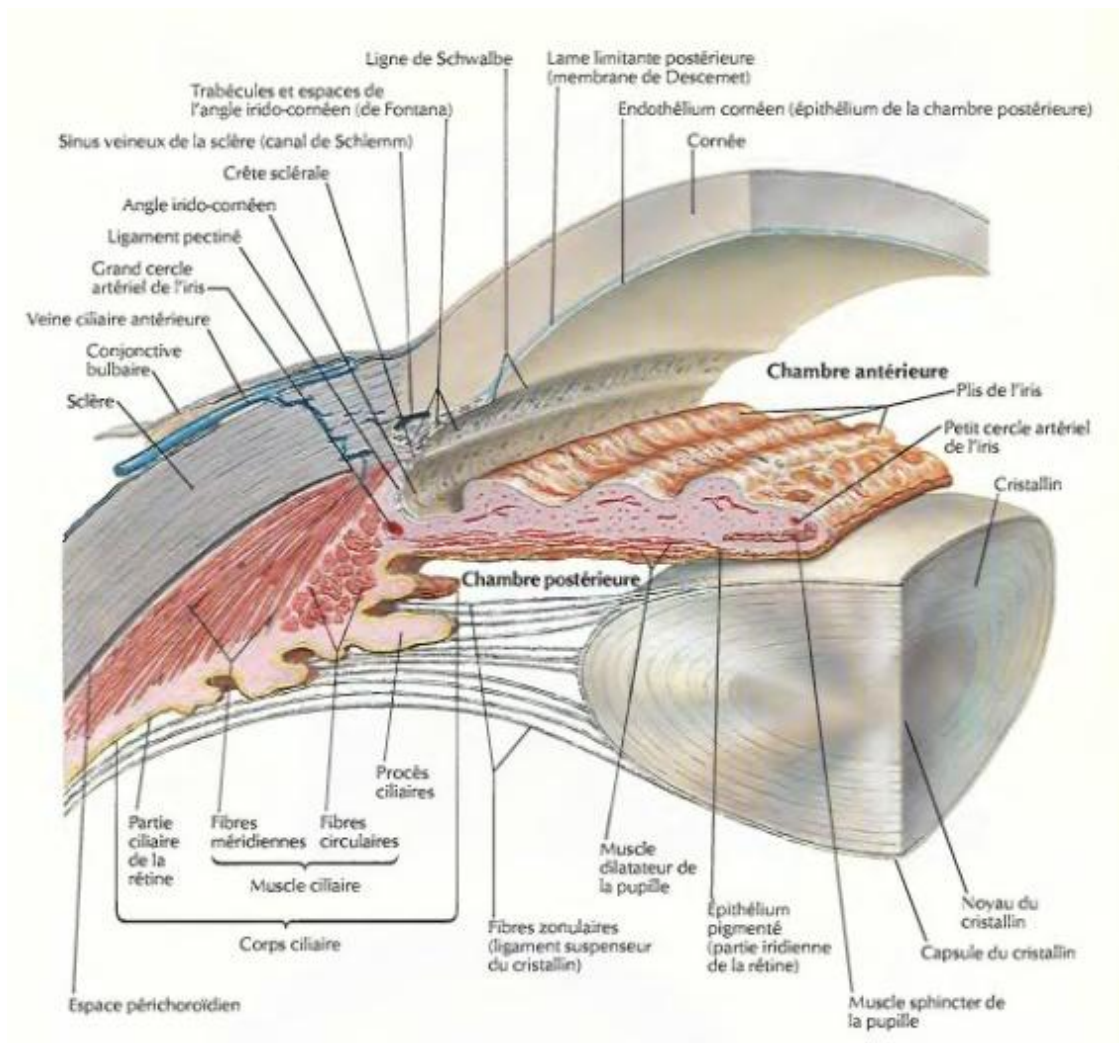


Schéma N°2- Anatomie de l'angle irido-cornéen. (Atlas d'Anatomie Humaine. NETTER)

b- Le segment postérieur :

Il comprend les trois enveloppes (sclérotique, choroïde et rétine) et le corps vitré.

La sclérotique : C'est la tunique externe, opaque et épaisse.

Elle comporte en avant une large ouverture où se loge la cornée. Elle est de structure conjonctive, lamellaire et résistante.

La choroïde : c'est une couche richement vascularisée qui assure la nutrition de l'iris et de la rétine. Elle est située entre la sclérotique et la rétine.

La rétine : C'est la membrane la plus interne. C'est une plaque hypersensible, composée de centaines de millions de cellules nerveuses : les cônes et les bâtonnets (cellules photoréceptrices captant l'influx nerveux et le transmettent au cerveau). Elle est très vascularisée : important réseau de veines et artères.

Le corps vitré : C'est un tissu conjonctif transparent. Il est entouré par une membrane appelée membrane hyaloidienne.

II-1-2-Vascularisation de l'œil :

L'œil comporte deux systèmes vasculaires : les artères ciliaires et l'artère centrale de la rétine. Tous ces vaisseaux sont issus de l'artère ophtalmique.

- Les artères ciliaires postérieures représentent les branches afférentes de l'uvée qui comprend l'iris, le corps ciliaire et la choroïde. on distingue :
 - Les artères ciliaires postérieures longues : corps ciliaire et iris.
 - Les artères ciliaires postérieures courtes : choroïde.
- Les artères ciliaires antérieures : tissu épiscléral et conjonctive.
- L'artère centrale de la rétine : Elle pénètre dans le nerf optique, se divise en branches qui se répartissent à la face interne de la rétine.

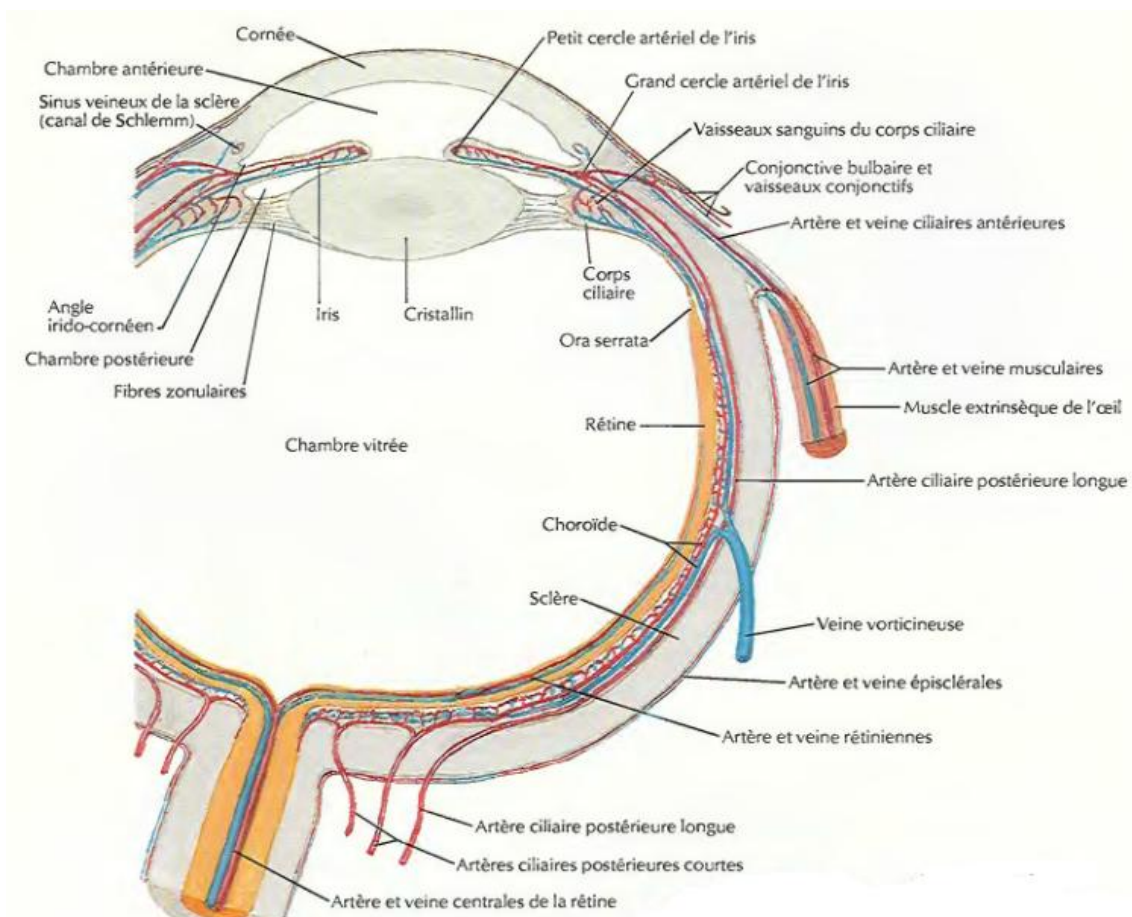


Schéma N°3 : vascularisation de l'œil. (Atlas d'Anatomie Humaine. NETTER).

II-2-Physiologie : les barrières oculaires :

Le concept de barrière oculaire remonte aux années 1940 et permet de mieux comprendre la pénétration intraoculaire des antibiotiques.

Il faut distinguer deux types de barrières hémato-oculaires : la barrière hématoaqueuse et les barrières hématorétiniennes (interne et externe). À celles-ci, nous pouvons ajouter la notion de barrière épithéliale cornéenne.

II-2-1-Barrière hématoaqueuse :

L'existence d'une barrière hématoaqueuse a été mise en évidence par Davson en 1947, en comparant la concentration de diverses substances dans le plasma et dans l'humeur aqueuse.

Il a en effet observé qu'après injection intraveineuse d'un produit et son maintien dans le sang à concentration constante, les taux obtenus dans l'humeur aqueuse sont bien moindres que ceux mesurés dans d'autres tissus comme les muscles striés ou le foie.

Le terme barrière indique ici les difficultés que rencontre une substance pour passer du plasma vers l'humeur aqueuse.

La barrière hématoaqueuse se situe au niveau du corps ciliaire et de l'iris. Elle est formée entre l'endothélium des capillaires iriens et la couche non pigmentée de l'épithélium ciliaire qui tapisse la face interne du corps ciliaire.

À ce niveau, les jonctions cellulaires sont assurées par des tight junctions de type maculae occludentes, dont l'étanchéité est sensible à différents stimuli comme l'inflammation par exemple.

Ainsi, le passage des molécules du sang vers l'humeur aqueuse se fait de façon passive pour les substances lipophiles, alors que le passage des molécules hydrophiles nécessite un mécanisme de transport actif.

Il s'établit une perméabilité sélective aux différentes substances en fonction de leurs propriétés physicochimiques [1, 2,3].

II-2-2-Barrière hémato rétinienne :

Schnaudigel en 1913, puis Palm en 1947, après injection intraveineuse d'un colorant vital, le bleu trypan, ont constaté que tous les tissus de l'organisme étaient colorés, à l'exception du cerveau et de la rétine. Dans le globe existe un grand contraste entre la rétine entièrement indemne, y compris l'endothélium de ses vaisseaux, et la choroïde profondément colorée.

En 1965, Ashton et Cunha-Vaz observent que si l'histamine augmente de façon importante la perméabilité vasculaire au niveau de tous les tissus oculaires, il n'en va pas de même au niveau de la rétine.

Ces expériences mettent en évidence, à l'intérieur de l'œil, la coexistence de deux types de vaisseaux : ceux de la choroïde identiques aux capillaires du reste de l'organisme, et ceux de la rétine semblables à ceux du cerveau.

Les capillaires rétiniens constituent une barrière empêchant le passage de certaines substances venant du sang. Cette barrière hémato rétinienne présente une grande analogie avec la barrière hémato-cérébrale, et cela n'est pas surprenant en se référant à l'embryologie.

Rodriguez-Pedralta, en 1962, avait rapporté des résultats semblables après injection intraveineuse d'acridine. Le colorant n'avait pas pénétré la paroi des vaisseaux rétiniens, et par ailleurs s'était arrêté au pôle apical des cellules de l'épithélium pigmentaire. L'auteur avait conclu que la barrière était également localisée au niveau du versant rétinien de ces cellules.

La Barrière hémato rétinienne se décompose en deux parties :

- la barrière hématorétinienne interne, entre l'endothélium des capillaires rétiniens et les cellules gliales de la rétine ;

- la barrière hématorétinienne externe se situe au niveau de l'épithélium pigmentaire et régule les échanges entre la rétine et la choroïde.

Les jonctions cellulaires sont assurées par des tight junctions de type zonulae occludentes, étanches et peu sensibles aux différents stimuli.

Le passage des molécules à travers ces deux barrières se fait par l'intermédiaire d'un phénomène de transport actif transcellulaire particulièrement sélectif.

Dans cette situation, le poids moléculaire, la liposolubilité, le caractère ionisé ou non des molécules et leur liaison aux protéines plasmatiques deviennent des éléments déterminants pour traverser de façon satisfaisante ces barrières hématorétiniennes. La molécule idéale est liposoluble, de faible poids moléculaire, et très faiblement liée aux protéines plasmatiques [1,2 ,3]

II-2-3-Barrière épithéliale cornéenne :

Un des moyens de traitement le plus fréquemment utilisés en ophtalmologie est l'instillation de collyre ou l'application de pommade directement sur la surface oculaire.

Les produits actifs, les antibiotiques par exemple, doivent traverser l'épithélium cornéen et conjonctival, puis le stroma cornéen et enfin l'endothélium avant de pénétrer dans l'humeur aqueuse.

Ces différentes couches ont des propriétés différentes qui influencent la pénétration intraoculaire des molécules. En effet, l'épithélium cornéen, conjonctival et l'endothélium sont de nature essentiellement lipidique alors que le stroma est de nature hydrophile. Ainsi, la molécule idéale pour traverser la cornée doit être à la fois lipophile et hydrophile. Ce sont les drogues de bas poids moléculaire et lipophiles qui pénètrent le mieux la cornée [4 ,5,6].

III- Pharmacologie :

III-1- Pharmacocinétique :

III-1-1-Principaux paramètres étudiés :

a-La demi-vie plasmatique ($T_{1/2}$) :

Est le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique diminue de moitié. Elle est calculée à partir de l'inverse de la pente de décroissance des concentrations plasmatiques en médicament au cours du temps.

La connaissance de la demi-vie permet de prévoir la fréquence d'administration du médicament (nombre de prises journalières) pour obtenir la concentration plasmatique souhaitée.

b-L'aire sous la courbe: ASC, ou AUC « Area under curve » :

Correspond à l'intégrale de la concentration plasmatique sur un intervalle de temps défini.

En pratique, on utilise l'approximation: $ASC = S ([C] \times Dt)$

Où $[C]$: concentration mesurée ; Dt : intervalle de temps entre deux mesures.

L'ASC s'exprime en masse (mg, g) x litre⁻¹ x heure.

Ce paramètre est déterminant dans l'activité des antibiotiques qui présentent une bactéricidie rapide et dépendante de la concentration et pour ceux qui montrent un effet postantibiotique dépendant de la dose et du temps d'exposition.

Il a pu ainsi être démontré que le paramètre AUC/CMI détermine l'activité des fluoroquinolones: quelle que soit la fluoroquinolone utilisée, le germe en cause et l'organe infecté, une valeur comprise entre 125 et 250 assure une activité acceptable tandis qu'une valeur > 250 est optimale.

Le rapport AUC/CMI semble aussi déterminer l'activité des glycopeptides, macrolides, lincosamides, oxazolidinones, streptogramines et cyclines.

c- La Biodisponibilité :

Est la fraction de la dose administrée ou du principe actif libérée par la forme pharmaceutique qui parvient sous forme inchangée dans la circulation sanguine systémique. Lorsque l'administration se fait par voie intraveineuse, aucun doute sur la quantité de médicament ayant atteint la circulation sanguine : on dit que la biodisponibilité est de 100%.

La biodisponibilité d'un médicament (F) peut se calculer simplement par comparaison de l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques en fonction du temps, obtenue par la voie d'administration considérée par rapport à l'ASC obtenue avec une administration IV.

Par exemple pour une administration per os :

$$F = [\text{dose IV} \cdot \text{ASC orale}] / [\text{dose orale} \cdot \text{ASC IV}]$$

d-Le terme Compartiment :

Désigne le volume fictif dans lequel le médicament se distribuerait.

Il peut correspondre ou non à un volume réel, par exemple le volume du sang appelé premier compartiment, ou l'ensemble de l'organisme hormis le sang, appelé deuxième compartiment.

e-Le volume de distribution :

Est la quantité de médicament dans l'organisme divisé par la concentration plasmatique du médicament.

Ce volume est un volume théorique qui serait atteint en cas de répartition homogène de la molécule dans le volume, c'est à dire que la concentration du médicament serait partout identique à celle du plasma.

Devant une forte fixation tissulaire, la concentration plasmatique est faible et le volume de distribution (inversement proportionnel) sera important.

Devant une faible fixation tissulaire, la concentration plasmatique est élevée et le volume de distribution sera faible.

Pour un médicament donné, la connaissance de sa concentration souhaitée dans le sang et de son volume de distribution permet d'évaluer la dose à administrer.

f- La clairance :

Elle correspond au volume de sang totalement épuré du médicament par unité de temps. Elle est donc généralement exprimée en L/h.

Plus la clairance est élevée, plus les capacités d'élimination du médicament par l'organisme sont importantes.

Cette notion de clairance prend donc en compte tous les processus d'élimination du médicament qu'ils s'agissent d'élimination sous forme inchangée (rénale...) et des différentes biotransformations (intestinale, hépatique...).

III-1-2-Facteurs de variation en ophtalmologie :

Les concentrations d'antibiotiques atteintes dans l'œil varient selon le compartiment concerné.

Ainsi, la concentration moyenne et la concentration maximale de l'antibiotique obtenues après administration par voie générale de ce dernier varient parfois fortement selon qu'elles soient mesurées dans l'un des différents compartiments de l'œil (larmes, cornée, humeur aqueuse, vitré).

La taille de certains compartiments comme la cavité vitrénne varie aussi d'un individu à l'autre.

De même, les nombreuses voies d'administrations propres à l'ophtalmologie (administration par collyre ou pommade dites topique, sous conjonctivale, en chambre antérieure dite intracaméculaire, intravitréenne) sont caractérisées par une pharmacocinétique différente de celles obtenues après des administrations orales ou intraveineuses.

Chaque compartiment a par conséquent un volume de distribution différent, avec une clairance propre de l'antibiotique qui débouche sur une demi-vie différente d'un compartiment à l'autre, et susceptible de se modifier en fonction de facteurs extérieurs comme l'inflammation ou l'abrasion cornéenne.

a-Modélisation selon le compartiment infecté

Une simplification est donc indispensable afin de modéliser la pharmacocinétique des antibiotiques dans l'œil. Une des possibilités serait de s'intéresser aux compartiments concernés par l'infection à traiter : Qu'elle soit

- Superficielle (conjonctivites)
- Cornéenne (kératites)
- Profonde (endophtalmies)

Tableau N°1 : différentes voies d'administrations d'antibiotiques au cours des principales infections oculaires.

Infections	Compartiment	Voie d'administration
Conjonctivites	Larmes, conjonctives	Topique (collyres, pommades)
Kératites	Larmes, cornée, humeur aqueuse	Topique (collyres, pommades) Sous-conjonctivale, rarement per os
Endophtalmies	humeur aqueuse, vitré	Topique, Sous-conjonctivale, intravitréenne, per os ou intraveineuse

b-Variabilité interindividuelle: exemple du compartiment vitréen :

Le volume vitréen varie de 1,7 à 16,5ml [7] pour des globes de longueur axiale allant de 16 mm à 34 mm respectivement.

Pour 90% des yeux avec une longueur axiale entre 21 et 26 mm, le volume attendu varie de 4,2 à 9,2ml.

Considérant que 75% de ce volume est constitué de vitré, le volume vitréen chez l'homme atteint 4 à 7,5ml.

Pour un œil avec une longueur axiale moyenne de 23,5mm, le volume du globe sera de 6,5ml et le volume vitréen de 5,2mL

Il serait donc en théorie licite de diluer l'antibiotique injecté chez l'homme de 38% chez un patient fort myope (Longueur axiale à 26mm, réfraction à -7D) et d'augmenter la concentration d'antibiotique de 38% chez un hypermétrope (Longueur axiale à 20,5mm, réfraction à +6,6 D).

Fréquence	[----- 95% -----] / population générale									
	[----- 90% -----]									
Longueur axiale (mm)	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
Volume oculaire (ml)	2,1	3	4,2	5,6	7,2	9,2	11,4	14,1	17,2	20,6
Volume vitréen (ml)	1,7	2,4	3,4	4,5	5,8	7,4	9,1	11,3	13,8	16,5
Réfraction		+10,8	+5,4	0	-5,4	-10,8	-16,2	-20		

Tableau N°2 : Distribution des volumes du globe oculaire et des volumes vitréens, selon la longueur axiale et la réfraction [7].

C-voies d'administration de l'antibiotique :

- Voie topique :

Il s'agit de la voie la plus fréquemment utilisée pour traiter les infections oculaires superficielles, en raison de sa simplicité.

Plusieurs formes galéniques sont disponibles (collyre, pommade, gel.....)

Collyres fortifiés

Les collyres fortifiés ou renforcés sont une forme particulière de délivrance par voie topique [8].

Il s'agit de collyres préparés à partir des formes injectables et qui sont prescrits en dehors des indications de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

L'avantage de ces préparations est d'obtenir des concentrations d'antibiotiques nettement supérieures sur le site de l'infection par rapport aux concentrations obtenues avec les collyres classiques.

Mais il existe deux inconvénients pour ce type de collyre :

- la conservation est de 72 heures au maximum, car ces collyres ne contiennent aucun conservateur.
- la toxicité épithéliale risque d'induire un retard de cicatrisation de l'ulcère infecté. Ceci limite donc la durée du traitement par les collyres fortifiés.

- Voie sous-conjonctivale :

Elle assure une bonne pénétration dans la cornée (par régurgitation au niveau du point de ponction et par les vaisseaux limbiques), l'humeur aqueuse, l'iris mais plus faible dans le vitré.

- Voie intracaméculaire :

Elle est surtout revenue sur le devant de la scène avec le problème des antibiotiques dans le liquide de perfusion intraoculaire au cours d'une chirurgie du segment antérieur ou postérieur, afin de prévenir la survenue d'une endophtalmie.

Le problème de cette voie d'administration est de connaître la demi-vie réelle de la molécule d'antibiotique dans la chambre antérieure et, par conséquent, son efficacité. En effet, le renouvellement de l'humeur aqueuse seconde est beaucoup plus rapide au cours d'une infection entraînant une rupture de la barrière hématoaqueuse. Ainsi, la dose réellement reçue par l'œil et sa durée d'action sont difficilement quantifiables.

- Voie intravitréenne :

L'avantage de ce mode d'administration est d'apporter directement l'antibiotique sur le site de l'infection. Ainsi, la question du passage des barrières hémato-oculaires ne se pose plus.

En revanche, il persiste le problème de la toxicité rétinienne des drogues. Il faut donc trouver le meilleur compromis entre une efficacité optimale et une toxicité minimale pour la rétine.

Il s'agit de la voie d'administration à privilégier pour le traitement des endophtalmies.

- Voie systémique :

Le problème de l'administration des antibiotiques par voie systémique, per os ou injectable, est d'obtenir une concentration efficace sur le site de l'infection.

Pour cela, il faut des antibiotiques qui traversent le mieux possible les barrières hémato-oculaires et qui ont un spectre d'action adapté aux germes en cause.

Un des moyens utilisés pour augmenter la concentration in situ est d'administrer de fortes doses d'antibiotiques.

Cela a pour conséquence d'augmenter le risque de survenue d'effets secondaires généraux ou locaux plus ou moins graves, comme la néphrotoxicité et l'ototoxicité bien connues des aminosides [9 ,10 ,11].

Par conséquent, les molécules à retenir sont essentiellement les fluoroquinolones, l'imipenem, la fosfomycine, la ceftazidime et la pipéracilline.

d-Impact de l'inflammation sur la pharmacocinétique oculaire :

L'inflammation oculaire, l'infection ou un traumatisme vont entraîner une vasodilatation des capillaires et une ouverture plus ou moins importante des complexes de jonctions cellulaires.

Tout ceci va aboutir à la rupture des barrières hémato-oculaires habituellement étanches.

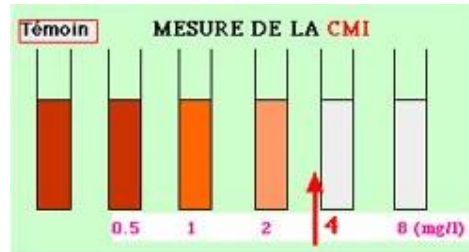
Ainsi, les molécules vont pouvoir franchir beaucoup plus facilement ces barrières et la concentration des drogues retrouvées dans l'humeur aqueuse peut être multipliée par quatre à cinq par rapport à la concentration mesurée dans un œil sain pour la même molécule [12 ,13].

Parallèlement, l'élimination des drogues en dehors de l'œil est accélérée dans des conditions inflammatoires et leur demi-vie par conséquent diminuée de façon significative.

III-2-Pharmacodynamie :

III-2-1-Concentration minimale inhibitrice (CMI) et Concentration minimale bactéricide (CMB):

CMI = Plus faible concentration d'antibiotique pour laquelle il n'y a pas de croissance visible de la souche bactérienne étudiée, les conditions de culture étant standardisées.



Dans cet exemple : CMI=4mg/L

Schéma N°4: méthode de détermination de la CMI. [14]

CMB = Plus faible concentration d'antibiotique pour laquelle l'effet bactéricide souhaité est de 99,99 %, les conditions de culture étant standardisées.



Dans cet exemple : CMB=16mg/L

Schéma N°5 : méthode de détermination de la CMB. [14]

III-2-2-Antibiotiques bactériostatiques ou bactéricides :

Les antibiotiques peuvent être distingués sur base la du type d'activité qu'ils exercent.

Un antibiotique bactériostatique arrête la croissance des bactéries. Un antibiotique bactéricide tue les bactéries.

La distinction entre les deux types d'activité peut se faire en comparant in vitro la CMI et la CMB.

Un antibiotique peut être considéré comme bactéricide lorsque sa CMB est sensiblement égale à sa CMI.

Un antibiotique dont la CMB est très supérieure à la CMI, de telle sorte que sa concentration au site d'infection in vivo ne permet pas d'atteindre la valeur de la CMB, sera considéré comme bactériostatique.

Un antibiotique bactériostatique ne peut à lui seul éradiquer une infection; en empêchant la prolifération bactérienne, il facilite simplement la destruction des germes par les défenses de l'hôte. En cas d'infection grave et/ou à inoculum important, et chez tous les patients dont les défenses immunitaires sont déficientes, on préférera un antibiotique bactéricide.

Tableau N°3 : classification des antibiotiques selon leur action bactériostatique ou bactéricide.

Classes d'antibiotiques à action	
bactériostatique	bactéricide
macrolides	β -lactames
sulfamidés	fluoroquinolones
cyclines	aminoglycosides
lincosamides	nitroimidazoles
nitrofuranes	glycopeptides (bactéricidie lente)
phénicolés	polymyxines
ethambutol	synergistines
cyclosérine	ansamycines
	acide fusidique
	isoniazide
	pyrazinamide

III-2-3-Temps d'exposition :

C'est le temps pendant lequel la concentration de l'antibiotique reste supérieure à la CMI ($t > CMI$): l'effet bactéricide dépend du temps d'exposition et pas de la concentration (cela signifie qu'une concentration nettement supérieure à la CMI n'augmente pas l'activité).

III-2-4-ASC/CMI :

C'est l'aire sous la courbe rapportée à la CMI.

Il s'agit de la surface sous la courbe des concentrations sériques sur 24 heures.

Il donne une mesure globale de la quantité totale de médicament auquel est exposé l'organisme.

III-2-5-Quotient inhibiteur :

C'est le rapport d'une concentration d'un antibiotique sur la CMI d'une bactérie à cet antibiotique. Le C_{max}/CMI et C_{min}/CMI sont les plus utilisés.

Le C_{max}/CMI sert d'indicateur d'efficacité pour les antibiotiques dont l'action bactéricide augmente avec la concentration en antibiotique ; en effet, un apport important en antibiotique garantit dans ce cas une réduction importante de l'inoculum bactérien.

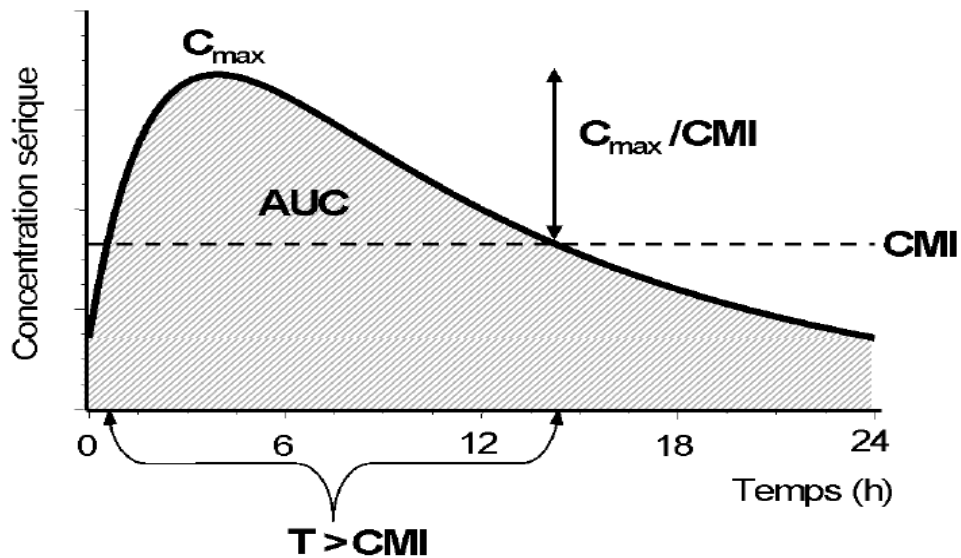


Schéma N°6 : paramètres pharmacocinétiques en relation avec l'activité des antibiotiques. [15]

III-2-6-Concentrations critiques :

Ce sont des concentrations moyennes pondérées établies après administration de la dose usuelle de l'antibiotique (concentration critique inférieure) et la dose maximale tolérée par l'organisme (concentration critique maximale).

III-2-7- l'effet post antibiotique :

L'action de certains antibiotiques sur la croissance bactérienne peut se prolonger au delà du temps pendant lequel leur concentration demeure supérieure à la CMI: c'est l'effet postantibiotique.

Cet effet est variable selon le microorganisme en cause, l'antibiotique utilisé, sa concentration et le temps d'exposition.

Il est observé pour les antibiotiques dont le mode d'action implique une altération irréversible ou lentement réversible du métabolisme bactérien.

Par exemple, les aminoglycosides qui inhibent la synthèse protéique exercent un effet postantibiotique important vis-à-vis des bactéries qui ne sont pas tuées pendant le délai d'exposition (la durée de cet effet est proportionnelle à la concentration à laquelle ont été exposées les bactéries).

Au contraire, les β -lactamines n'exercent pas d'effet postantibiotique car la synthèse de la paroi, et donc la croissance bactérienne, reprennent dès que l'antibiotique n'est plus lié aux précurseurs du peptidoglycane.

III-2-8-Antibiotiques « temps-dépendants », « concentration-dépendants » et « dose-dépendants ».

Pour que les antibiotiques « temps-dépendant » soient efficaces, il faut que leur concentration au site de l'infection reste le plus longtemps possible au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (CMI) du germe (paramètre : temps [t] > CMI).

Les bêtalactamines sont un exemple d'agent possédant ce mode d'action. Cela implique donc, pour des molécules à demi-vie courte, une administration fréquente, de manière à conserver une concentration au-dessus de la CMI.

Le pourcentage de temps pendant lequel la concentration de l'antibiotique doit être supérieure à la CMI varie en fonction du couple antibiotique/germe. Il est par exemple de 40 % pour le couple amoxicilline/pneumocoque.

Pour les antibiotiques « concentration-dépendants », c'est le rapport concentration maximale (C_{max})/CMI qui est prédictif de l'efficacité du produit. La C_{max} correspond à la concentration maximale obtenue après administration du produit. Dans le sang, elle se mesure en général 30 minutes à 1 heure après l'injection.

Les aminosides font partie de ce groupe d'antibiotiques, et on estime qu'un rapport C_{max}/CMI supérieur à 8 est un gage d'efficacité de l'antibiotique.

En plus, ces antibiotiques bénéficient d'un effet postantibiotique qui se traduit par la rémanence de leur action même si leur concentration diminue au-dessous de la CMI.

Pour ces raisons, il s'agit d'antibiotiques qui ne s'administrent qu'une fois par jour en systémique, pour obtenir une C_{max} la plus élevée possible, tout en profitant de leur effet postantibiotique.

En ce qui concerne les antibiotiques « dose-dépendants », c'est le rapport aire sous la courbe (ASC)/CMI qui régit leur action. Il s'agit par exemple des fluoroquinolones. Il faut donc optimiser leur C_{max} , mais aussi leur dose.

IV-Ecologie bactérienne en ophtalmologie :

IV-1-La flore commensale :

Elle est extrêmement riche et variée avec une forte prédominance des bacilles à Gram positif comme les staphylocoques et les streptocoques.

À la naissance, on retrouve environ deux tiers de bacilles à Gram positif au niveau de la conjonctive.

Cette proportion va diminuer tout au long de la vie et va se modifier en fonction de facteurs variés comme l'environnement du patient, le climat et la latitude [16].

Tableau N °4 : Flore conjonctivale bactérienne potentiellement pathogène des examens préopératoires. A propos d'une série de 24897 cultures conjonctivales.[17]

Gram positifs	71.5 %
Staphylococcus aureus	21,7%
streptocoques des groupes A, B, c, G	4.5 %
Streptococcus pneumoniae	4.6%
streptocoques du groupe D	17.0%
streptocoques non groupables	23.7 %
Gram négatifs	28.5 %
Acinetobacter	3.1%
Branhamella catarrhalis	2.4 %
Citrobacter	0.7 %
Enterobacter	1.7 %
Escherichia coli	0.5%
Haemophilus	7.5 %
Klebsiella	1.4 %
Moraxella	1.1 %
Pseudomonas	2.0 %
Proteus	5.5 %
Serratia	1.3 %
Divers	1.3 %

Chez les porteurs de lentilles de contact, cette flore est différente avec une prédominance de bactéries à Gram négatif

IV-2-La flore responsable d'infections :

IV-2-1-Conjonctivites :

Ils varient en fonction des régions géographiques, des saisons et de l'âge des malades.

En 1971, dans une étude de 2 000 conjonctivites en région parisienne Liotet et al trouvent les résultats suivants [18]:

- Staphylococcus aureus : 49 % ;
- Enterobacter : 13 % ;
- Streptococcus pneumoniae : 12 % ;
- Moraxella-Acinetobacter : 12 % ;
- Branhamella catarrhalis : 8 % ;
- Streptococcus faecalis : 1,5 % ;
- Haemophilus : 1,5 % ;
- Divers : 3 %.

Chez l'enfant et le nourrisson, la répartition est un peu différente avec une prépondérance d'Haemophilus influenzae suivi du Staphylococcus aureus [18] ou de Streptococcus pneumoniae et de Moraxella catarrhalis [19].

IV-2-2-Kératites :

Un très grand nombre de bactéries, aérobies et anaérobies, peuvent provoquer une kératite.

Cependant, quatre groupes prédominent très largement puisqu'ils sont à l'origine de 90 % des cas : les staphylocoques, les streptocoques, les Pseudomonas et les entérobactéries [20].

Il existe des différences de fréquence de germe selon le pays considéré et le facteur de risque en cause.

Dans la plupart des pays industrialisés, la tendance actuelle est à l'augmentation du pourcentage des bactéries à Gram positif (cocci et bacilles) qui sont en cause dans 70 à 80 % des cas.

Cependant, les bactéries à Gram négatif sont relativement fréquentes, notamment parmi la population des abcès sous lentilles : de 30 à 60 % selon les séries [21]. Les kératites bactériennes sont rarement polybactériennes (moins de 5 % des cas).

En revanche, les bactéries peuvent être associées à d'autres agents infectieux tels que des amibes ou des champignons surtout chez les patients porteurs de lentilles de contact.

Tableau N°5 : Principales bactéries isolées dans les kératites. [22]

Bactéries	Aérobies	Anaérobies
Cocci à Gram positif	Staphylococcus : - aureus - epidermidis et autres coagulases négatives Micrococcus Streptococcus : - pneumoniae - autres streptocoques oraux Enterococcus	Peptococcus Peptostreptococcus
Cocci à Gram négatif	Branhamella Neisseria : - gonorrhoeae - meningitidis - autres	Veillonella
Bacilles à Gram positif	Bacillus Corynebacterium Listeria	Propionibacterium Actinomyces Clostridium
Bacilles à Gram négatif	Pseudomonas : - aeruginosa - non aeruginosa Stenotrophomonas Burckholderia Enterobacteriaceae - klebsiella - Enterobacter - Serratia - Proteus - Escherichia - Citrobacter Acinetobacter Alcaligenes Azotobacter Haemophilus	Fusobacterium Bacteroides Capnocytophaga
Bacille à Gram positif ramifié	Nocardia	
Coccobacille à Gram négatif	Moraxella	
BAAR*	Mycobacterium	

*BAAR : bacille acido-alcoolo-résistant.

Exemple du CHU IBN ROCHD de CASABLANCA:

Dans la perspective d'avoir une idée sur la flore bactérienne des prélèvements oculaires effectués dans les 2 services d'ophtalmologie (adulte-pédiatrique) du CHU IBN ROCHD de CASABLANCA, nous avons réalisé une étude portant sur 285 prélèvements émanant de ces deux services sur une période de 5 ans (allant de 2005 à 2009).

Les prélèvements sont cornéens (écouvillonnages et grattage d'abcès cornéens).

Une exploitation de la base des données du laboratoire de microbiologie du CHU IBN ROCHD de CASABLANCA, par l'utilisation du logiciel WHONET 5.4 a permis d'obtenir les résultats suivants :

Ø Pourcentage de positivité des prélèvements :

Sur 285 prélèvements effectués: 177 étaient stériles (soit 62%) et 108 étaient positifs (38%).

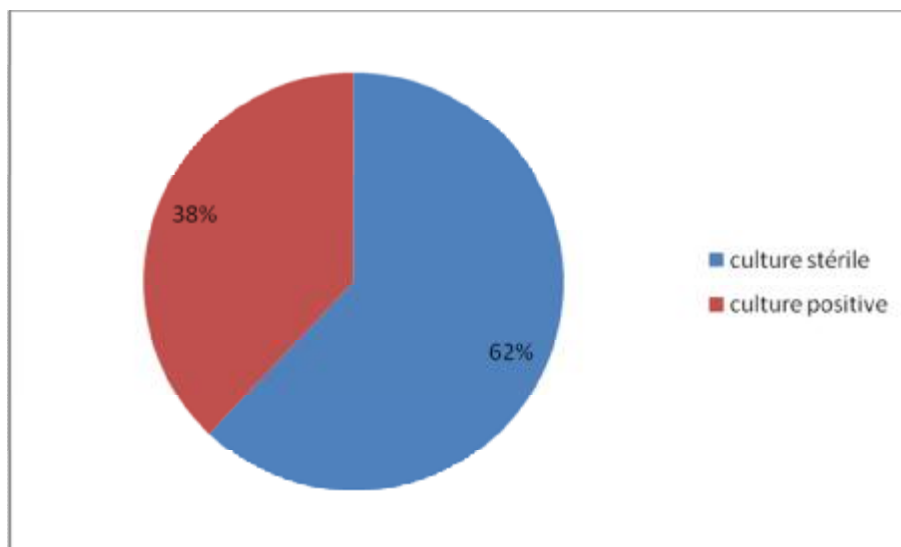


Diagramme N° 1 : pourcentage des prélèvements cornéens positifs et stériles aux services d'ophtalmologie du CHU IBN ROCHD de CASABLANCA.

Ø Répartition des souches isolées, parmi les cultures positives :

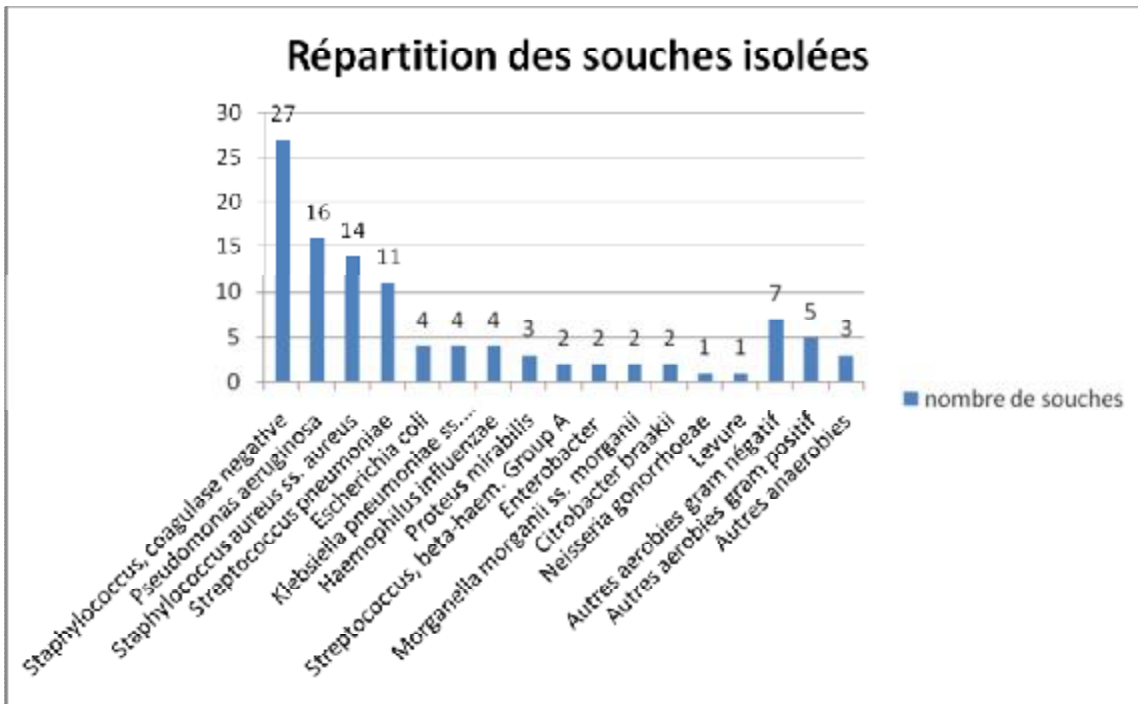


Diagramme N°2 : Répartition des espèces bactériennes parmi les souches isolées.

Il est à noter une prédominance des staphylocoques (38%), suivis des entérobactéries (18,5%), puis du Pseudomonas Aeruginosa (15%) et des streptocoques (10%).

Ces 4 groupes de bactéries représentent plus de 80 % des germes isolés.

Ces résultats sont donc concordants avec la littérature [20], où on note également la prédominance de ces 4 groupes bactériens.

IV-2-3-Endophtalmies postopératoires :

Les sources de contamination potentielles sont essentiellement la contamination aérienne, celle en rapport avec les solutés et les médicaments utilisés pendant la chirurgie, les tissus du patient et du chirurgien, et enfin la contamination des instruments et des machines utilisés pendant la chirurgie.

Mais, depuis qu'une étude utilisant la biologie moléculaire a prouvé que dans plus de 80 % des cas, les germes responsables des endophtalmies proviennent de la conjonctive du patient [23], les efforts se sont portés sur la décontamination de la conjonctive.

Dans les endophtalmies bactériennes postopératoires aiguës, la culture des prélèvements oculaires, humeur aqueuse et vitré, reste limitée de l'ordre de 22 à 30 % pour l'humeur aqueuse [24,25] et 40 à 69 % pour le vitré [26,25,,27].

Il existe une nette prédominance des germes à Gram positif : 85 % dans l'étude française GEEP (Groupe d'études épidémiologiques et prophylactiques) [28], 94,1 % dans l'étude américaine EVS (endophthalmitis vitrectomy study) [26] et 97 % dans l'étude multicentrique du groupe français FRIENDS [29].

Parmi les germes à Gram positif [29, 28], nous retrouvons le *S. epidermidis* en tête (45-50 %), suivi des streptocoques (24-37,7 %) et de *S. aureus* (7,5-11,5 %).

V-Résistance bactérienne en ophtalmologie :

La résistance aux antibiotiques apparaît comme un événement normal de l'évolution des microorganismes.

Elle peut être naturelle ou acquise, favorisée par l'usage des antibiotiques qui exercent une pression de sélection en privilégiant la croissance de souches résistantes ou en induisant l'expression de phénotypes inductibles.

L'apparition des nouvelles quinolones à la fin des années 1980 s'est accompagnée d'une augmentation très importante des germes résistants à ces antibiotiques.

Dans une étude rétrospective portant sur 35 308 prélèvements cornéens et conjonctivaux, Knauf et al. montrent une diminution de la sensibilité de six groupes de germes de référence à la ciprofloxacine entre 1988 et 1997 : *Pseudomonas aeruginosa* (95-90 %) ; *Staphylococcus aureus* (96-87 %) ; staphylocoques à coagulase négative (97-81 %) ; *Enterococcus* spp. (92-79 %) ; *Acinetobacter anitratus* (97-77 %) ; et *Enterobacter cloacae* (100-96%) [30].

Dans une autre étude rétrospective portant sur 1 053 prélèvements provenant de kératites bactériennes entre 1993 et 1997, Goldstein et al. ont montré que le pourcentage de *Staphylococcus aureus* résistant à la ciprofloxacine a augmenté significativement de 5,8 % en 1993 à 35,0 % en 1997, et à l'ofloxacine de 4,7 % à 35 % sur la même période [31].

Dans une étude similaire, Kunimoto et al. ont également montré une augmentation de la résistance à la ciprofloxacine des bactéries responsables de kératites bactériennes entre 1992 et 1997 [32].

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 évolué [33].

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'ofloxacin depuis 1995 [34].

L'étude Ocular TRUST [35] a permis de mesurer la sensibilité aux antibiotiques de bactéries prélevées au niveau de l'œil (*S. aureus*, *S. pneumoniae*, et *H. influenzae*) aux USA entre octobre 2005 et juin 2006.

Les antibiotiques testés lors de cette étude étaient les fluoroquinolones (ciprofloxacine, gatifloxacine, lévofloxacine, et moxifloxacine), les β -lactames (pénicilline), les macrolides (azithromycine), les aminoglycosides (tobramycine), l'inhibiteur de la dihydrofolate reductase (triméthoprime), et les polypeptides (polymyxine B).

Cette étude a ainsi retrouvé une sensibilité aux antibiotiques similaire entre 2006 et les isolats de référence collectés en 1996.

Toutes les souches de *S. pneumoniae* étaient sensibles à la gatifloxacine, la lévofloxacine, et la moxifloxacine et un peu moins de 15% présentaient une sensibilité diminuée à la ciprofloxacine.

Les souches de *H. influenzae* se sont avérées sensibles à tous les antibiotiques excepté le triméthoprime (85,7%).

Ces données semblent rassurantes quant à la forte pression de sélection existante en ophtalmologie, du fait de l'utilisation intensive des fluoroquinolones.

Concernant *S. aureus* la sensibilité aux antibiotiques semble stable dans le temps.

Les souches Méti-R (18,6% des staphylocoques collectés) présentaient des taux élevés de résistance aux fluoroquinolones puisque près de 80% étaient résistantes aux fluoroquinolones, même les plus récentes, contre 15% de résistance chez les souches méti-S.

L'étude OCULAR TRUST [35] conclue à la relative stabilité des sensibilités aux antibiotiques des isolats oculaires.

Cette étude a le mérite d'être multicentrique (278 prélèvements de 35 centres différents). En effet, les rares études de sensibilité aux antibiotiques de souches responsables d'infections oculaires sont souvent issues d'un même centre et se rapportent à de petits échantillons.

Cependant, le site de prélèvement n'est pas spécifié et les bactéries les plus résistantes pourraient ainsi provoquer les infections les plus graves, ce qui ne pourrait pas être mis en évidence par cette étude.

D'autre part, les sensibilités aux antibiotiques pourraient différer d'un continent à l'autre, voir d'un centre à l'autre.

La sensibilité des bactéries isolées au cours de l'EVS [36] (Endophthalmitis Vitrectomy Study) ont été également testées pour l'amikacine, la vancomycine, la ceftazidime, l'oxacilline et la Ciprofloxacine:

Tableau N° 6 : Etat de sensibilité des bactéries isolées aux différents antibiotiques au cours de l'EVS [36].

	Staphylococcus epidermidis	Staphylococcus aureus
Vancomycine	100%	100%
Amikacine	86,1 %	81,3 %
Ciprofloxacine	77,9 %	78,6 %
Oxacilline	62,7 %	
Ceftazidime	62,1 %	77,4 %

Miller et al ont étudié l'évolution des résistances aux antibiotiques de 111 souches de staphylocoques à coagulase négative, responsables d'endophtalmies sur une durée de 15 ans.

Avant 1994, 96,6% des souches de staphylocoques étaient sensibles à la moxifloxacine et à la gatifloxacine.

Après 2000, ce taux a chuté pour atteindre 65,4% de souches sensibles à ces antibiotiques, rejoignant le niveau de résistance du staphylocoque aux autres fluoroquinolones testées (ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine).

La CMI 90 est ainsi passée, de 0.19 µg/mL et 0.12 µg/mL respectivement, à plus de 32 µg/mL ces dernières années.[37]

D'autres études vont dans ce sens. [38]

Cette tendance s'expliquerait par l'emploi abusif des fluoroquinolones de dernière génération aux USA.

Plus récemment au congrès ARVO 2008, l'équipe de Miller a retrouvé une diminution de la sensibilité des isolats staphylococciques oculaires aux glycopeptides.

Bien que Les CMI et CMI 90 soient restées identiques par rapport à la période de référence 1990-1994 (respectivement inférieures ou égales à 1 et à 2 mg/L), seuls 20% des staphylocoques à coagulase négative (n=67) collectés sur la période 2005-2007 étaient sensibles à des concentrations de glycopeptides inférieures à 1 mg/L contre 94% quinze ans auparavant (n=125).

80% des staphylocoques présentaient une résistance de bas niveau aux glycopeptides.

Ces données issues d'un seul centre, nécessite d'être confirmées par une large étude multicentrique.

Il s'agit néanmoins d'un signe d'alarme annonçant l'émergence de résistances acquises due à l'utilisation extensive des molécules les plus précieuses, à des buts préventifs comme cela est pratiqué aux USA (exemple des instillations peri-opératoires de fluoroquinolones, des injections intracarnéculaires en fin d'intervention de cataracte de moxifloxacine, de gatifloxacine ou encore de vancomycine).

Exemple du CHU IBN ROCHD de CASABLANCA:

Nous avons étudié l'état de sensibilité des principales bactéries isolées dans les prélèvements cornéens effectués dans les 2 services d'ophtalmologie (adulte-pédiatrique) du CHU IBN ROCHD de CASABLANCA, sur une période de 5 ans (allant de 2005 à 2009).

Cette étude a permis d'obtenir les résultats suivants :

Ø Staphylocoque à coagulase négative :

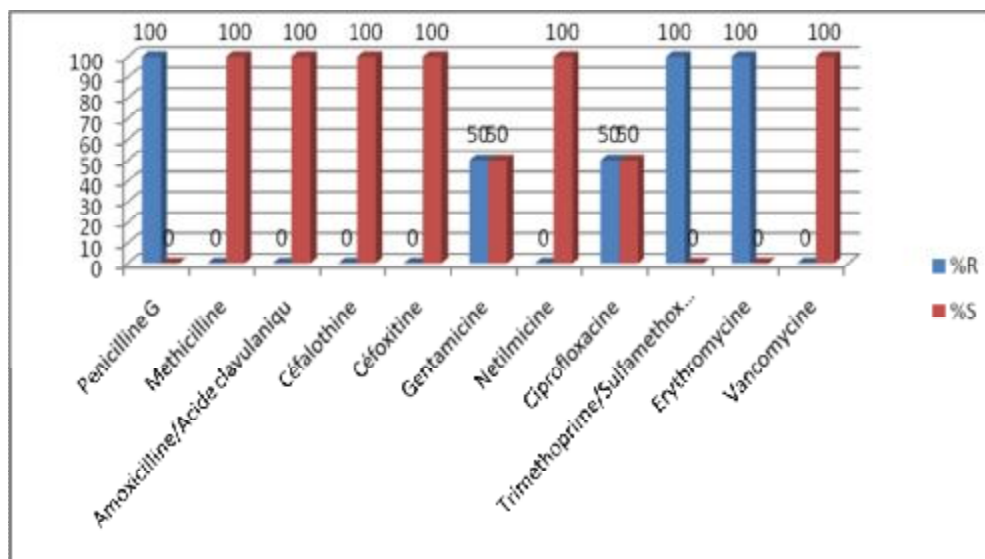


Diagramme N° 3 : Etat de Résistance du Staphylocoque à coagulase négative aux services d'ophtalmologie du CHU IBN ROCHD de CASABLANCA.

Dans cette série nous remarquons que toutes les souches isolées du staphylocoque à coagulase négative sont des staphylocoques méthicilline sensible.

Ces souches sont résistantes dans 50% des cas à la ciprofloxacine (ce taux est plus important que celui retrouvé dans la littérature : 19% selon Knauf 1997 [30] et 22% selon l'EVS [36] (Endophtalmitis vitrectomy study).

Il faut noter aussi l'absence de résistance à la vancomycine, contrairement à ce qui a été signalé par Miller (2005-2007), où elle était présente dans 80% des cas.

Ø Staphylocoque Aureus :

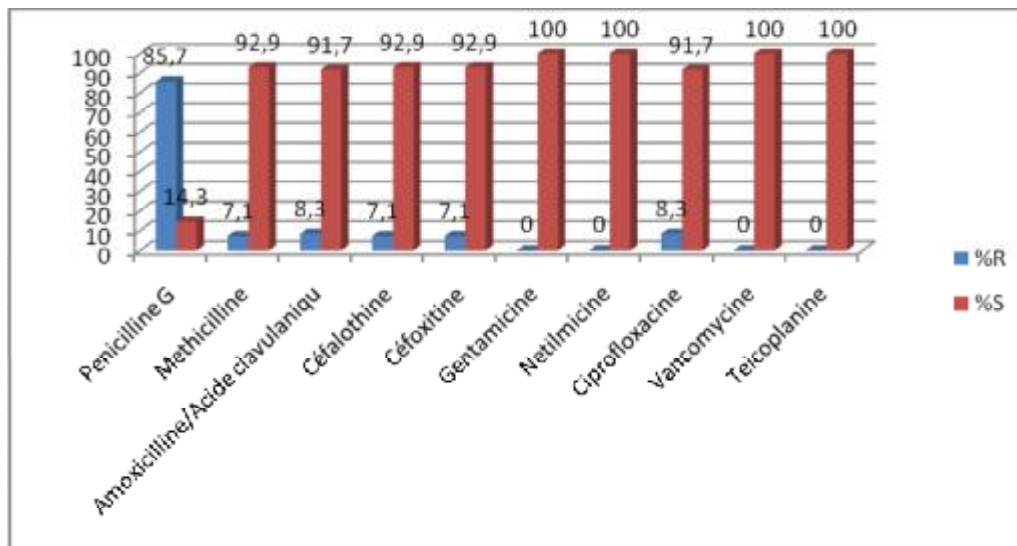


Diagramme N° 4 : Etat de Résistance du Staphylocoque Aureus aux services d'ophtalmologie du CHU IBN ROCHD de CASABLANCA.

Concernant le staphylocoque Aureus, nous remarquons que les souches isolées présentent une résistance de 7% vis-à-vis de la méthicilline, ce qui est fort probablement lié à la présence d'infections nosocomiales aux staphylocoques hospitaliers.

Le taux de résistance à la ciprofloxacine dans notre série est de 8 %; il reste beaucoup plus faible par rapport à ce qui a été rapporté par la littérature (35% pour Goldstein en 1997 [31] et 21.4% dans l'EVS (Endophtalmitis vitrectomy study 1990-1994) [36].

Ø Enterobacteries (E coli, K pneumoniae, c braakii, E.cloacae) :

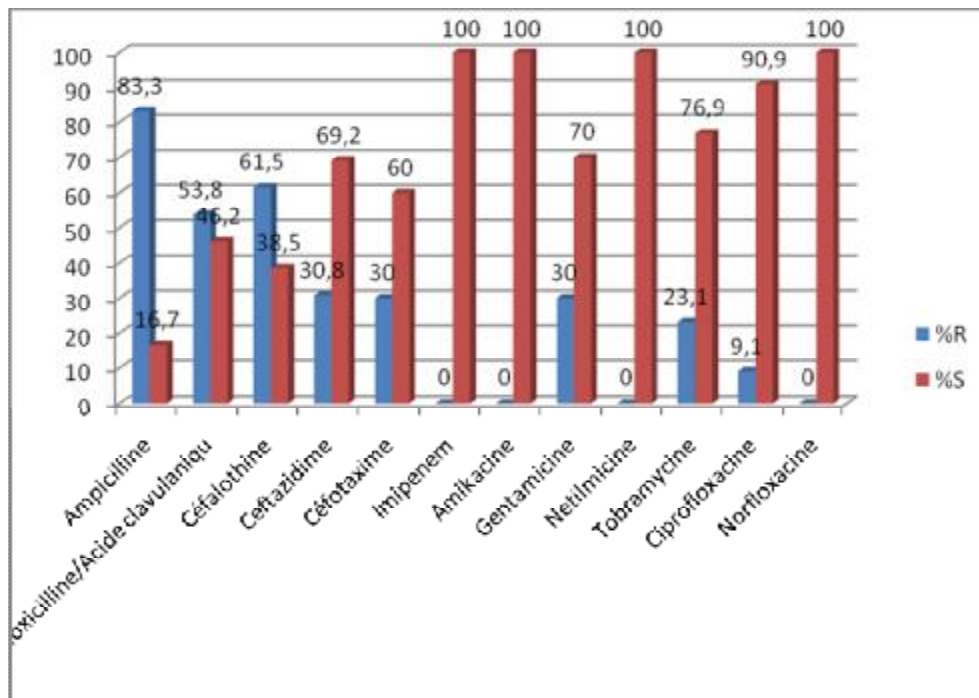


Diagramme N° 5 : Etat de Résistance des entérobactéries aux services d'ophtalmologie du CHU IBN ROCHD de CASABLANCA.

Les souches d'entérobactéries isolées dans notre série sont dominées par 4 espèces, à savoir *Escherichia coli*, *klebsiella Pneumoniae*, *Citrobacter braakii*, *Enterobacter cloacae*.

Ces souches présentent une multi résistance dans 30% des cas par production de Bêtalactamases à spectre élargi.

Cependant, il est à noter un taux de sensibilité qui reste relativement intéressant vis-à-vis des aminosides (70 à 100%) et des fluoroquinolones (90 à 100%).

Ø Pseudomonas Aeruginosa :

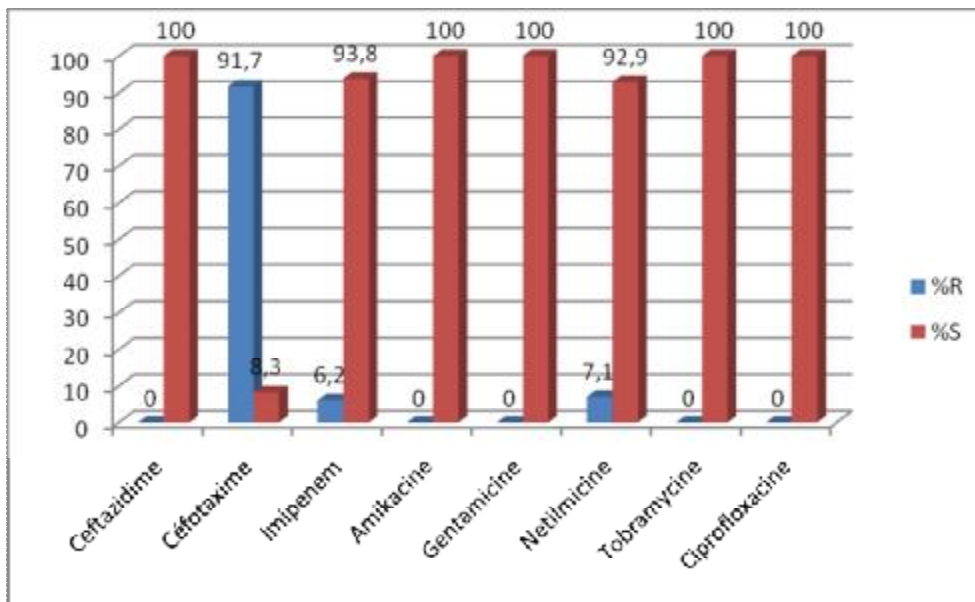


Diagramme N° 6 : Etat de Résistance du Pseudomonas Aeruginosa aux services d'ophtalmologie du CHU IBN ROCHD de CASABLANCA.

Le Pseudomonas est un germe de l'environnement. Il est caractérisé par sa résistance dans le milieu extérieur et par sa capacité d'acquérir une résistance aux antibiotiques.

Les souches isolées dans cette série restent sensibles à la ciprofloxacine (100%) alors que la littérature rapporte une résistance de 10% vis-à-vis de cette quinolone (Knauf en 1997). [30]

Ø Streptocoque Pneumoniae :

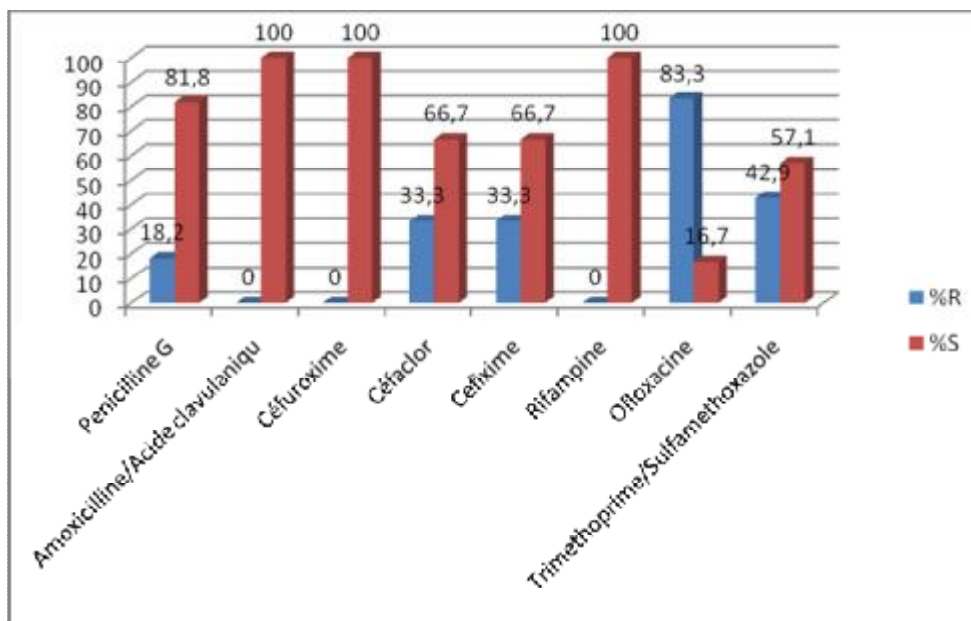


Diagramme N° 7 : Etat de Résistance du Streptocoque Pneumoniae aux services d'ophtalmologie du CHU IBN ROCHD de CASABLANCA.

En ce qui concerne le Streptocoque Pneumoniae, qui est essentiellement un germe communautaire; les souches isolées dans cette série présentent un taux de résistance à la pénicilline G de 18,2%.

Ce taux ne diffère pas beaucoup du taux enregistré pour l'ensemble des souches du pneumocoque isolé au CHU IBN ROCHD de CASABLANCA, qui est de l'ordre de 20% pour cette période.

Il est à noter également une bonne sensibilité (100%) pour d'autres antibiotiques tels que : l'Azithromycine, l'Erythromycine, la vancomycine, le chloramphénicol, et la tétracycline (données ne figurant pas sur l'histogramme).

Néanmoins, nous avons enregistré une résistance relativement élevée vis-à-vis de l'Ofloxazine avec un taux de 83,3%.

VI - Différentes familles d'antibiotiques:

VI-1-Quinolones :

L'avènement des fluoroquinolones dans les années 1980 a représenté un espoir digne de celui des premiers antibiotiques dans les années 1940.

Les premiers collyres aux fluoroquinolones sont apparus dès le début des années 1990 et les formes injectables et orales ont rapidement été utilisées dans les infections oculaires graves, notamment les endophtalmies postopératoires en curatif ou en préventif [39].

L'efficacité impressionnante de ces molécules s'est heurtée au développement des résistances, et de nouvelles classes de quinolones sont aujourd'hui en cours de développement pour tenter de résoudre ces difficultés.

Quoi qu'il en soit, leur utilisation raisonnée reste bien entendu d'actualité en pratique quotidienne, notamment en raison de leur excellente tolérance et donc d'un rapport bénéfice/risque qui reste exceptionnel.

VI-1-1-Classification :

Les quinolones sont des molécules obtenues par synthèse chimique. Ils dérivent de la quinoléine et de la naphtyridine-1,8.

La première génération de quinolones est dépourvue d'atomes fluor et est représentée par l'acide Nalidixique et ses dérivés proches (la fluméquine ,l'acide pipémidique).

Ils ont un spectre limité aux germes à Gram négatif, et une demi-vie assez courte et ont une élimination rénale prédominante et atteignent des concentrations élevées au niveau des urines d'où leurs prescriptions dans les infections urinaires a germes sensibles.

Tableau N°7 : Quinolones de 1ère génération : molécules et présentations

DCI	Nom de spécialité	dosage
Acide nalidixique	NEGRAM forte	Comprimés 1g
Fluméquine	APURONE	Comprimés 400 mg
Acide pipémidique	PIPRAM fort	Comprimés 400 mg

La deuxième génération de quinolones, communément appelées fluoroquinolones, est apparue dans les années 1980. Elle est caractérisée biologiquement par un plus grand spectre d'action et une meilleure biodisponibilité.

Ces caractéristiques sont en partie liées à la présence d'un atome de fluor en position 6, d'où leur appellation commune.

On retrouve dans cette classe, la péfloxaciné, la norfloxaciné, l'ofloxaciné et son dérivé lévogyre : la lévofloxaciné, la ciprofloxaciné, la loméfloxaciné, la sparfloxaciné.

Tableau N° 8 : Quinolones de 2ème génération : molécules et présentations

DCI	Nom de spécialité	dosage
Péfloxaciné	PEFLACINE	Cp 400 mg, monodose, inj
Ciprofloxaciné	CIFLOX	Cp 250, 500et 750 mg, inj
Ofloxaciné	OFLOCET	Cp 200 mg, inj
Lévofloxaciné	TAVANIC	Cp 500mg, inj
Norfloxaciné	NOROXINE	Cp 400 mg
Loméfloxaciné	LOGIFLOX	Cp 400 mg

La troisième génération est caractérisée biologiquement par une meilleure couverture de spectre (en particulier les streptocoques, peu sensibles aux fluoroquinolones), ces différences d'activité étant probablement liées à la présence d'un groupe méthoxy en position 8, et d'un cycle aromatique en position 7.

On retrouve dans cette classe la travofloxacin, la gemifloxacin, et ce qui nous intéresse en ophtalmologie, la gatifloxacin et la moxifloxacin.

La quatrième génération, dont l'avenir est encore incertain, combine les caractéristiques des deuxième et troisième générations.

Le seul représentant est actuellement la garenoxacin [40].

VI-1-2-Mécanisme d'action :

Les deux cibles principales des quinolones sont les topoisomérases bactériennes de classe II, c'est-à-dire l'ADN gyrase et la topoisomérase IV qui jouent un rôle important dans le mécanisme d'enroulement et de déroulement de l'ADN bicaténaire au moment de la réplication.

VI-1-3-Spectre d'action :

Ø Quinolones de première génération :

Exemple : Acide nalidixique :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire, et ces dernières, des résistantes : $S \leq 8 \text{ mg/l}$ et $R > 16 \text{ mg/l}$.

Tableau N°9 : spectre d'action de l'Acide nalidixique. (Source : Afssaps-2005)

ESPÈCES SENSIBLES	ESPÈCES RÉSISTANTES
Aérobies à Gram négatif	Aérobies à Gram positif
Acinetobacter (essentiellement	Cocci et bacilles
Acinetobacter baumannii)	Aérobies à Gram négatif
Citrobacter freundii	Pseudomonas aeruginosa
Enterobacter cloacae	
Escherichia coli	
Klebsiella	
Morganella morganii	
Proteus mirabilis	
Proteus vulgaris	
Providencia	
Serratia	

Ø Quinolones de deuxième génération :

Exemple : Ciprofloxacine

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire, et ces dernières, des résistantes : $S \leq 1 \text{ mg/l}$ et $R > 2 \text{ mg/l}$.

Tableau N°10 : spectre d'action de la ciprofloxacine. (Source : Afssaps-2005)

ESPÈCES SENSIBLES	ESPÈCES MODÉRÉMENT SENSIBLES
Aérobies à Gram positif Bacillus anthracis Staphylococcus méticilline-sensible	Aérobies à Gram positif Corynebacteria Streptococcus
Aérobies à Gram négatif Acinetobacter baumannii Bordetella pertussis Campylobacter Citrobacter freundii Enterobacter cloacae Escherichia coli Haemophilus influenzae Klebsiella oxytoca Klebsiella pneumoniae Legionella Moraxella catarrhalis (Branhamella catarrhalis) Morganella morganii Neisseria Pasteurella Proteus mirabilis Proteus vulgaris Providencia Pseudomonas aeruginosa Salmonella Serratia Shigella Vibrio spp Yersinia	Streptococcus pneumoniae Autres Mycoplasma pneumoniae
Anaérobies Mobiluncus Peptostreptococcus Propionibacterium acnes Autres Mycoplasma hominis	ESPÈCES RÉSISTANTES Aérobies à Gram positif Enterococci Listeria monocytogenes Nocardia asteroides Staphylococcus méticilline-résistant Anaérobies à l'exception de Mobiluncus, Peptostreptococcus et Propionibacterium acnes Autres Ureaplasma urealyticum

Ø Quinolones de troisième génération :

Exemple : la Moxifloxacine

Les concentrations critiques séparant les souches sensibles des résistantes, sont les suivantes :

Sensibilité in vitro : Concentrations critiques : S \leq 1 mg/l, R > 2 mg/l.

Tableau N° 11 : Spectre d'action de la Moxifloxacine. (Source : Afssaps-2005)

ESPÈCES SENSIBLES	ESPÈCES RÉSISTANTES
Bactéries à Gram positif	Bactéries à Gram positif
Staphylococcus aureus (mécicilline sensible)	Staphylococcus aureus (mécicilline résistant)
Streptococcus agalactiae	Bactéries à Gram négatif
Streptococcus milleri	Burkholderia cepacia
Streptococcus mitior	Pseudomonas aeruginosa
Streptococcus pneumoniae (γ compris les souches résistantes à la pénicilline et aux macrolides)	Pseudomonas fluorescens
Streptococcus pyogenes (groupe A)	Stenotrophomonas maltophilia
Bactéries à Gram négatif	
Branhamella (Moraxella) catarrhalis (β -lactamase +, β -lactamase -)	
Enterobacter cloacae	
Escherichia coli	
Haemophilus influenzae (β -lactamase +, β -lactamase -)	
Haemophilus parainfluenzae	
Klebsiella oxytoca	
Klebsiella pneumoniae	
Anaérobies	
Fusobacterium sp.	
Peptostreptococcus sp.	
Prevotella sp.	
Autres	
Chlamydia pneumoniae	
Coxiella burnettii	
Legionella pneumophila	
Mycoplasma pneumoniae	

VI-1-4-Pharmacocinétique:

Les progrès techniques réalisés par l'industrie pharmaceutique dans la conception des nouvelles quinolones de 2e, 3e puis de 4e génération a permis d'en améliorer la pénétration intraoculaire au fil des années.

Ø Voie générale :

La plupart des quinolones ont une excellente biodisponibilité après administration orale, ce qui rend ces antibiotiques très utiles pour le traitement des patients en ambulatoire.

Les fluoroquinolones classiques (2eme génération) ont une bonne pénétration intravitréenne, donnée importante pour leur utilisation dans les endophtalmies, à titre préventif [41,42] ou curatif.

Leur demi-vie dans le vitré est estimée entre 6 et 12 heures, avec une concentration intravitréenne maximale qui peut atteindre 20 à 50 mg/ml dans certains cas, soit nettement plus que la CMI de la plupart des germes habituellement sensibles aux quinolones.

Il faut cependant noter que les concentrations intraoculaires importantes sont surtout atteintes en cas de rupture des barrières hémato- oculaires, comme cela est justement le cas dans les endophtalmies [43,44].

Les quinolones plus récentes ont une bien meilleure pénétration intraoculaire, puisque la concentration intracaméculaire après ingestion orale de moxifloxacin est de $2,33 \pm 0,85 \mu\text{g/ml}$, c'est-à-dire supérieures à la CMI 90 de la plupart des souches bactériennes responsables d'endophtalmies [45,46].

De même, la pénétration intravitréenne et intracaméculaire de la gatifloxacin per os est satisfaisante, avec des concentrations supérieures aux CMI 90 de la plupart des souches bactériennes responsables d'endophtalmies, Notamment *Staphylococcus epidermidis* [47].

De façon générale, on estime que les concentrations intracamérales et intravitréennes de moxifloxacine et de gatifloxacine sont de l'ordre de 20 à 40 % de la concentration sanguine, même en l'absence d'altération des barrières hémato oculaires [48].

Ø Voie topique :

Les fluoroquinolones classiques (2 e génération) en application topique, ont une pénétration oculaire globalement bonne.

La norfloxacine permet d'obtenir une concentration lacrymale significativement importante [49].

L'ofloxacine a une bonne pénétration transcornéenne [50].

La lévofloxacine 0,5 % permet d'obtenir des concentrations intra cornéennes supérieures à la CMI 90 pour la plupart des germes responsables de kératite [51].

Pour les quinolones plus récentes, comme la moxifloxacine et la gatifloxacine, la pénétration intracamérale est globalement meilleure que celle des anciennes fluoroquinolones, dans les modèles animaux comme chez l'homme [52-53].

Ainsi, l'instillation toutes les 2 à 6 heures de gatifloxacine 0,5 % permet d'obtenir une concentration intracamérale supérieure à la CMI 90 pour la plupart des souches bactériennes responsables d'endophtalmies [54,55].

La pénétration intracamérale de la moxifloxacine est bonne après administration topique [56, 57, 58].

Néanmoins, la pénétration intravitréenne est réduite, après administration topique tant pour la gatifloxacine que la moxifloxacine [59].

Le tableau ci-dessous reprend les principales études pharmacodynamiques au niveau de l'œil et concernant les quinolones

Tableau N° 12 : Récapitulatif des principales études pharmacocinétiques
concernant les quinolones au niveau de l'œil

Ref	Molécule	Dose	Ccornée	CHA	Cvitré	n
Ong-Tone 2008	Gatifloxacin	1ml		0,30+/-0,21		100
		2ml		0,34+/-0,25		
	Moxifloxacin	1ml		0,97+/-0,63		
		2ml		37+/-0,97		
Costello 2006	Moxifloxacin	0,5%			0,012+/-0,011 0,013+/-0,008	12
	Gatifloxacin	0,3%			0,001+/-0,0003 0,008+/-0,006	
Healy 2004	Levofloxacin	0,5%	18,23+/-20,51	0,372+/-0,546		67
	Ofloxacin	0,3%	10,77+/-5,90	0,135+/-0,111		
	Ciprofloxacin	0,3%	9,92+/-10,99	0,135+/-0,231		
Price 2005	Gatifloxacin	0,3%		1,26+/-0,55		10
Hariprasad 2004	moxifloxacin	0,5%		2,28+/-1,23 0,88+/-0,88	0,11+/-0,05 0,06+/-0,06	38
Yalvac 2003	Ciprofloxacin	0,3%		1,13+/-1,90	0,23+/-0,06	18
	Ofloxacin	0,3%		2,06+/-1,06	0,46+/-0,10	
Beck 1999	Ciprofloxacin	0,3%		379,8+/-327,8		224
	Ofloxacin	0,3%		563,9+/-372,1		
	Norfloxacin	0,3%		182,1+/-118,1		
Donnenfeld 1997	Ofloxacin	0,3%	4,51	1,34	0,37	20
		0,3%/400*3	8,59	2,77	2,55	
Garcia-Saenz 2001	Ciprofloxacin	500mg*2		0,50+/-0,25		42
	Lévofoxacin	500mg per os		1,50+/-0,50		
	Moxifloxacin	400mg		2,33+/-0,85		
Yamada 2006	Lévofoxacin	0,5%		4,6+/-3,5		14
	Loméfoxacin	0,3%		2,7+/-1,8		
	Norfloxacin	0,3%		1,3+/-1,2		

En conclusion :

La pénétration oculaire des fluoroquinolones, en particulier des dernières générations, après administration orale est donc bonne.

Leur administration locale sous forme de goutte bien que leur assurant des concentrations intéressantes dans l'humeur aqueuse, échoue à atteindre des concentrations significatives dans le vitré.

VI-1-5-Utilisation en ophtalmologie:

Les fluoroquinolones sont des antibiotiques d'utilisation courante en ophtalmologie, tant pour les infections de surface que pour les infections endoculaires (endophtalmies).

Ø Voie générale :

Les principales indications des fluoroquinolones par voie générale en ophtalmologie concernent l'antibioprophylaxie de la chirurgie de la cataracte, le traitement curatif des endophtalmies aiguës (associé aux injections intravitréennes d'antibiotiques), et le traitement des infections périoculaires.

Dans le cadre de l'antibioprophylaxie de la chirurgie de la cataracte [60,61,62], l'administration en dose unique des fluoroquinolones est recommandée dans les situations à risque représenté par le diabète, l'immunosuppression, et la rupture capsulaire postérieure, facteur de risque bien connu d'endophtalmie.

Dans le traitement des endophtalmies aiguës, les fluoroquinolones ont gardé une place prioritaire. Les molécules utilisées sont : la péfloxacin, la ciprofloxacine, et la lévofloxacine, associées aux bêta-lactamines et aux injections intravitréennes d'antibiotiques. [63]

Les fluoroquinolones ont également une place dans le traitement des cellulites préseptales ou orbitaires, en association avec d'autres antibiotiques [63]

Ø Voie locale :

Les indications officielles des fluoroquinolones topiques sont actuellement la conjonctivite présumée bactérienne, la kératite bactérienne et l'ulcère cornéen (pour la norfloxacine, l'ofloxacine et la ciprofloxacine).

La ciprofloxacine bénéficie en outre d'une indication dans l'abcès cornéen.

L'utilisation des nouvelles molécules (moxifloxacine et gatifloxacine) par voie topique avant la chirurgie de la cataracte est discutée [64,65].

Tableau N° 13 : Quinolones pour application locale

DCI	Nom de spécialité	Dosage
Ciprofloxacine	CILOXAN 0,3%	Collyre, pommade ophtalmique
Norfloxacine	CHIBROXINE 0,3%	Collyre, pommade
Ofloxacine	EXOCINE 0,3%	Collyre
Moxifloxacine	VIGAMOX 0,5%	Collyre
Gatifloxacine	ZYMAR 0,3%	Collyre

Ø Voie intravitréenne:

Hormis leur excellente pénétration intraoculaire, les fluoroquinolones sont intéressantes pour leur spectre antibactérien, justifiant ainsi les études concernant leur injection intravitréenne.

VI-1-6-Tolérance / Effets secondaires:

Les Quinolones sont relativement bien tolérées

Effets indésirables :

Ø Voie orale :

- Désordres gastro-intestinaux (nausée, diarrhée, 2 à 10 % des cas).
- céphalées et les vertiges.
- Troubles cardiaques (modifications de l'intervalle QT, avec risque de torsade de pointe).
- Troubles musculo-squelettique (tendinite, voire rupture de tendon, chondrotoxicité avec la péfloxacine).

- Troubles endocriniens (anomalies du métabolisme des sucres, notamment hypoglycémie), le système rénal (cristallurie, néphropathie interstitielle, voire insuffisance rénale aiguë)
- Troubles nerveux (syncopes)
- Atteinte cutanée (éruptions érythémateuses, purpura vasculaire, photosensibilisation).

Ø Voie locale :

- réactions d'hypersensibilité, des sensations de brûlure ou de corps étranger, une gêne oculaire avec éventuel prurit, larmoiement, photophobie, une hyperhémie conjonctivale, des croûtes palpébrales, et un goût amer ou métallique dans la bouche.
- Eczéma de contact, d'irritation, incompatibilité avec le port des lentilles de contact (chlorure de benzalkonium).
- toxicité épithéliale [66,67,68].

VI-1-7-Resistance :

Comme pour beaucoup d'antibiotiques, la résistance passe par deux mécanismes principaux : réduction de la concentration intrabactérienne de l'antibiotique et altération de ses enzymes cibles.

L'altération des enzymes cibles est secondaire à des mutations dans les gènes codant pour l'ADN gyrase et la topoisomérase IV.

La réduction de la concentration d'antibiotiques dans la bactérie, peut impliquer plusieurs mécanismes, dont des changements dans la membrane bactérienne externe, comme la modification de structures protéiques appelées porines, qui assurent une partie des échanges entre l'extérieur et l'intérieur de la bactérie.

La réduction de la concentration de quinolones dans la bactérie peut également être la conséquence de l'augmentation de sa sortie, par un système dit d'efflux.

Les fluoroquinolones ont longtemps été perçues comme l'antibiotique miracle. Elles doivent pourtant maintenant aussi faire face à des résistances de plus en plus fréquentes.

Aux Etats unis on estime que la résistance de *Staphylococcus aureus* aux fluoroquinolones a été multipliée par 6 entre 1993 et 1997 [31].

Pour *Pseudomonas aeruginosa*, des résistances aux différentes quinolones sont apparues au cours de la dernière décennie, passant de 0 % en 1989 quelle que soit la molécule à 9 % en 2003 pour l'ofloxacine 7 % pour la ciprofloxacine (Etats unis) et 6 % pour la norfloxacine [69,70].

Benz et al. [71] ont montré en 2004 que *Staphylococcus epidermidis* était résistant dans 41 % des cas à la ciprofloxacine et 45 % des cas à la lévofloxacine, et, à la même date, *Staphylococcus aureus* était résistant dans 42 % des cas à la ciprofloxacine et 83 % à la lévofloxacine. Cette étude Américaine a d'ailleurs montré une augmentation progressive de la résistance des germes Gram négatif à la ciprofloxacine, passant de 28 % en 1996 à 40 % en 1999, puis 64 % en 2001.

Dans une autre étude américaine historique, Taban et al.[72] ont montré une augmentation importante de la résistance à la ciprofloxacine parmi les staphylocoques coagulase-négative, passant de 20 % sur la période 1989-1994 à 38 % sur la période 1995-2000.

Les nouvelles quinolones (moxifloxacine et gatifloxacine) bénéficient théoriquement d'un spectre d'action plus important que les fluoroquinolones de 2eme génération, grâce une meilleure concentration minimale inhibitrice (CMI) sur les germes Gram positif, notamment les streptocoques [73].

Il est troublant de constater que même ces quinolones très récentes sont déjà limitées dans leurs effets par les résistances induites antérieurement par les fluoroquinolones de 2^{ème} génération [74].

Si sur des souches de *Staphylococcus aureus* sensibles aux fluoroquinolones de 2^{ème} génération, la moxifloxacinine et la gatifloxacinine sont efficaces dans 100 % des cas, la sensibilité n'est plus que de respectivement 68 % et 8 % sur des souches déjà résistantes aux fluoroquinolones de 2^{ème} génération.

VI-2-Glycopeptides :

De découverte ancienne (1960), Les glycopeptides sont issus d'une bactérie de la famille des actinomycètes.

VI-2-1-Classification :

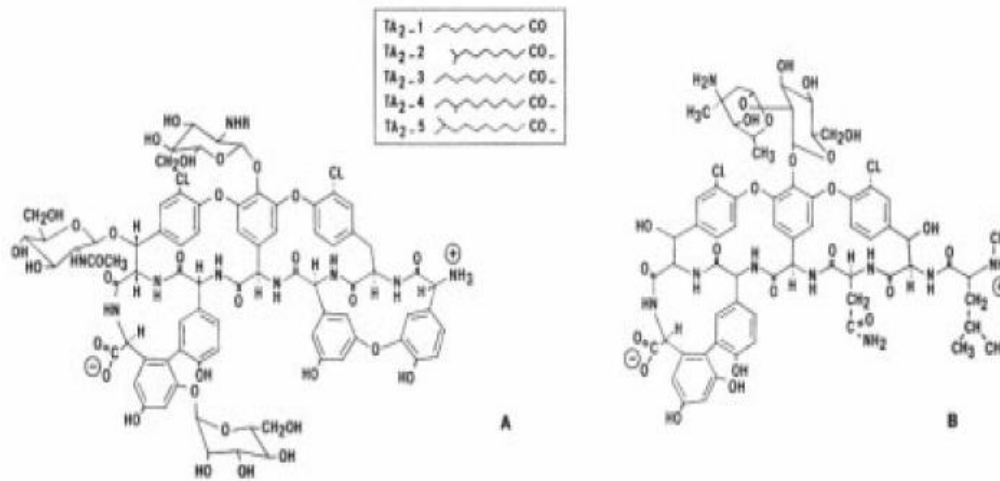
La vancomycine et la teicoplanine sont les deux représentants de cette classe.

La Dalbavancine et l'Oritavancine sont de nouveaux glycopeptides en cours de développement.

Ce sont des molécules complexes, constituées d'un heptapeptide cyclique sur lequel viennent se greffer des sucres (mannose et glucosamine dans la teicoplanine; glucose et vancosamine dans la vancomycine).

Tableau 14 : les glycopeptides : molécules et voies d'administration.

DCI	Nom de spécialité	Voie d'administration
Vancomycine	VANCOGINE	IV
Vancomycine	VANCOMYCINE	IV
Teicoplanine	TARGOCID	IV, IM, SC



1 A. Structure de la teicoplanine.
B. Structure de la vancomycine.

A : la teicoplanine, B : vancomycine

Schéma N°7 : Structure chimique des Glycopeptides [75].

VI-2-2-Mécanisme d'action :

Les glycopeptides se fixent sur la terminaison D-alanyl-D-alanine des pentapeptides dont la polymérisation permet la synthèse du peptidoglycane. Ils provoquent ainsi un arrêt de la synthèse du peptidoglycane et de la croissance bactérienne.

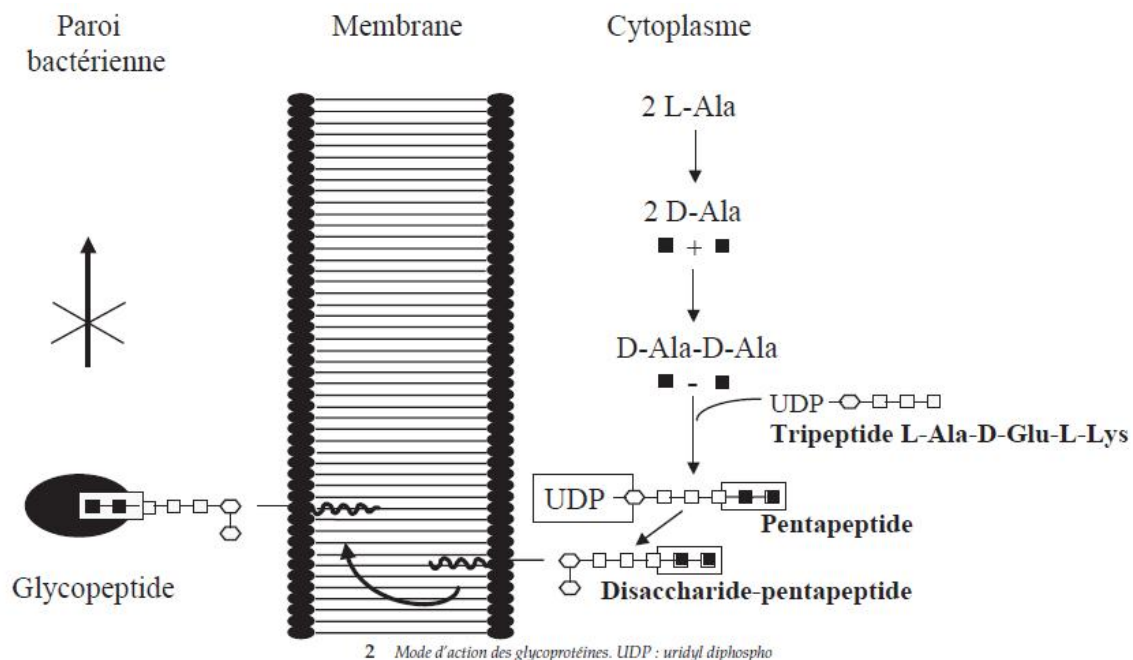


Schéma N°8 : mécanisme d'action des glycopeptides. [75].

VI-2-3-Spectre d'action :

Ø Vancomycine:

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : $S \leq 4 \text{ mg/l}$ et $R > 16 \text{ mg/l}$

Tableau N°15 : spectre d'action de la vancomycine (Source : Afssaps-2005)

ESPÈCES SENSIBLES	ESPÈCES RÉSISTANTES
Aérobies à Gram positif	Aérobies à Gram positif
Bacillus	Actinomyces
Entérocoques	Erysipelothrix
Listeria	Lactobacillus hétérofermentaires
Rhodococcus equi	Leuconostoc
Staphylococcus aureus	Nocardia asteroïdes
Staphylococcus non aureus	Pediococcus
Streptococcus	Aérobies à Gram négatif
Streptococcus pneumoniae	Cocci et bacilles
Anaérobies	Autres
Clostridium	Chlamydia
Eubacterium	Mycobactéries
Peptostreptococcus	Mycoplasma
Propionibacterium acnes	Rickettsia
	Treponema

VI-2-4-Pharmacocinétique:

L'absorption orale des glycopeptides est quasi-nulle. Les infections systémiques requièrent une administration soit IV lente pour la vancomycine (l'IM provoquant des nécroses tissulaires) soit IV ou IM pour la teicoplanine.

Ils ont une distribution rapide dans les tissus, où ils sont capables de s'accumuler, et pénètrent dans les cellules L'élimination se fait par voie rénale.

Tableau N°16 : Récapitulatif des principales études de pharmacocinétique oculaire portant sur la vancomycine chez l'homme (H) et l'animal.

Molécule	Dose	n	Voie		C H.A mg/L	C vitré mg/L	Ref
Vancomycine	1mg/0,1ml	19	Intracaméculaire	Homme	5458 à 10 min 40,6 à 18 h		[76]
	20mg	53	Sous conjonctivale	Homme	24,82 à 5 h		[77]
	1g*2/j	47	IV		1,42 à 6h		
	1-2mg	14	IVT	Homme (yeux inflammatoires)	8,4-170 à 2-3 j	21,2-220 à 2-3j	[78]
	1goutte à 50mg/ml	53	Collyre	Homme	2,04		[79]
	50mg de pommade à 1%	59	Pommade	Lapin (yeux Sains et endophtalmie)	Indéetectable dans l'œil sain 5,18 dans l'œil inflammatoire	Indéetectable	[80]
	1g	14	IV	Homme (yeux Inflammatoires)		0,4 à 4,5	[81]
	1mg	4	IVT			100,75 après 2-3j	
0,2mg	17	IVT	Homme		10,3 à j3 7,5 à j4	[82]	

IVT : injection intravitréenne / IV : intraveineuse

VI-2-5-Utilisation en ophtalmologie:

a-Indications dans le traitement des infections sévères de l'œil à bactéries Gram positif.

Ø Voie locale :

Les résultats pharmacocinétiques plaident en faveur de l'utilisation de la vancomycine dans les infections graves de l'œil.

Sa diffusion dans l'humeur aqueuse au delà de la cornée, lors de l'administration topique, est un bon argument pour l'employer dans les traitements des kératites bactériennes sévères à gram + sous forme de collyre renforcé à 50 mg/ml.

Ø Voie intraveineuse :

La voie intraveineuse ne semble pas fournir des concentrations suffisamment supérieures aux CMI des bactéries rencontrées dans l'endophtalmie pour nous dispenser de l'injection par voie intravitréenne de la vancomycine.

La pénétration oculaire de la teicoplanine après administration systémique est médiocre même en présence d'une inflammation importante.[83]

Ø Voie intravitréenne :

L'injection intravitréenne de vancomycine est donc incontournable dans le traitement des endophtalmies à bactéries Gram+. ,[84] ,[85].

La vancomycine à la dose de 1 mg est le produit de référence sur les germes à Gram positif.

La sensibilité des bactéries Gram+ rencontrées en clinique plaident pour cette utilisation. Ainsi, pour exemple, sur les 124 staphylocoques isolés des culs de sac conjonctivaux, avant opération de la cataracte, aucun ne présentait de résistance à la vancomycine.

D'autre part, la toxicité de la vancomycine a été évaluée en détails. Il n'existe pas de toxicité rétinienne à la dose de 1 ou 2 mg (IVT) alors qu'une dose de 10 mg

de vancomycine abolit l'ERG (Electrorétinogramme) pendant 8 semaines chez le lapin. [86]

Quand à la toxicité endothéliale, elle est dose dépendante avec un seuil d'apparition du dysfonctionnement cellulaire avoisinant les 3 mg/mL. [87]

b-Indications dans l'antibioprophylaxie per-opératoire :

Les résultats des études sur l'efficacité de l'adjonction de vancomycine à 20 mg/L au liquide d'infusion intraoculaire pendant l'opération de la cataracte sont contradictoires allant d'une diminution du nombre de bactéries dans l'humeur aqueuse en fin d'intervention [88] à une inefficacité sur la prévention des endophtalmies [89].

La durée de l'opération de la cataracte, avoisinant les 20 minutes, est peu compatible avec une classe de médicaments temps dépendants comme les glycopeptides.

Les injections intracaméculaires en fin d'intervention d'antibiotiques ont l'avantage de pallier aux concentrations aléatoires obtenues lors de l'adjonction de l'antibiotique au liquide d'infusion. Ainsi l'injection de 1mg de vancomycine dans 0,1 ml de solution saline est possible mais discutable.

VI-2-6-Tolérance / Effets secondaires:

La vancomycine induit plus fréquemment des effets secondaires que la teicoplanine. Elle est responsable de néphro- ou d'ototoxicité modérée, surtout lorsqu'elle est administrée avec un autre médicament néphro- ou ototoxique, respectivement. Une phlébite au site d'injection est fréquente, ou une hypotension et la libération d'histamine pour la vancomycine uniquement (donnant naissance au syndrome dit de "l'homme rouge") en cas de perfusion trop rapide (< 30 min).

VI-2-7-Resistance:

Ø Résistance naturelle :

Les bactéries à Gram négatif sont résistantes aux glycopeptides car ces derniers, trop volumineux, ne passent pas les porines membranaires.

Ø Résistance acquise :

Des entérocoques ont développé une résistance à la vancomycine en acquérant la capacité de remplacer la D-alanine par l'acide D-lactique, ce qui empêche la fixation de la vancomycine.

On peut craindre que les entérocoques puissent transmettre cette résistance aux glycopeptides sous forme de gènes VanA et VanB.

Depuis les années 80, les résistances aux glycopeptides connaissent une augmentation inquiétante chez les staphylocoques. Des staphylocoques à coagulase négative résistants à la teicoplanine sont apparus ainsi que des *S.aureus* de sensibilité intermédiaire à la vancomycine (VISA). Cette résistance différente de celle des entérocoques se manifeste par un épaississement de la paroi bactérienne. Elle survient chez des *S.aureus* par ailleurs déjà résistants à la méticilline.

VI-3- β -lactamines :

Depuis la découverte de la pénicilline par Fleming en 1929, de nombreuses β -lactames (pénicillines et céphalosporines) ont été obtenues, d'abord par fermentation, puis par hémisynthèse.

Tous ces antibiotiques présentent un mode d'action commun, mais se distinguent par le spectre, la sensibilité aux mécanismes de résistance, la pharmacocinétique ou la tolérance.

VI-3-1-Classification :

Tableau N°17 : classification des Bêtalactamines [90]

Pénames	Pénicillines G et V	PénicillineG pénicilline V (po)
	Pénicillines M	oxacilline (po), cloxacilline(po)
	Pénicillines A	ampicilline (po), amoxicilline (po)
	Carboxypénicillines	ticarcilline
	Uréidopénicillines	mezlocilline, pipéracilline
	Inhibiteurs de b lactamases	Acide clavulanique (+ amoxicilline (po) + ticarcilline) sulbactam (seul ou + ampicilline) tazobactam (+ pipéracilline)
Pénémes	Carbapénèmes	imipénème (associé à la cilastatine, inhibiteur de la déhydropeptidase rénale)
Monolactames	Monobactame	aztréonam
Céphèmes	C1G (1 ^{ère} génération)	céfalotine,céfalexine(po), céfapirine,céfazoline, céfadroxil (po), céfaclor (po), céfatrizine (po), céfradine (po)
	C2G (2 ^{ème} génération)	céfamandole,céfuroxime (po), céfoxitine céfotétan
	C3G (3 ^{ème} génération)	céfotaxime,ceftizoxime, céfopérazone,ceftriaxone, ceftazidime,cefsulodine, céfépime,cefpirome céfixime(po),cefpodoxime proxétyl (po), céfotiam hexétyl (po)

(po) : molécule absorbée par voie orale et administrable par cette voie

VI-3-2-Mécanisme d'action :

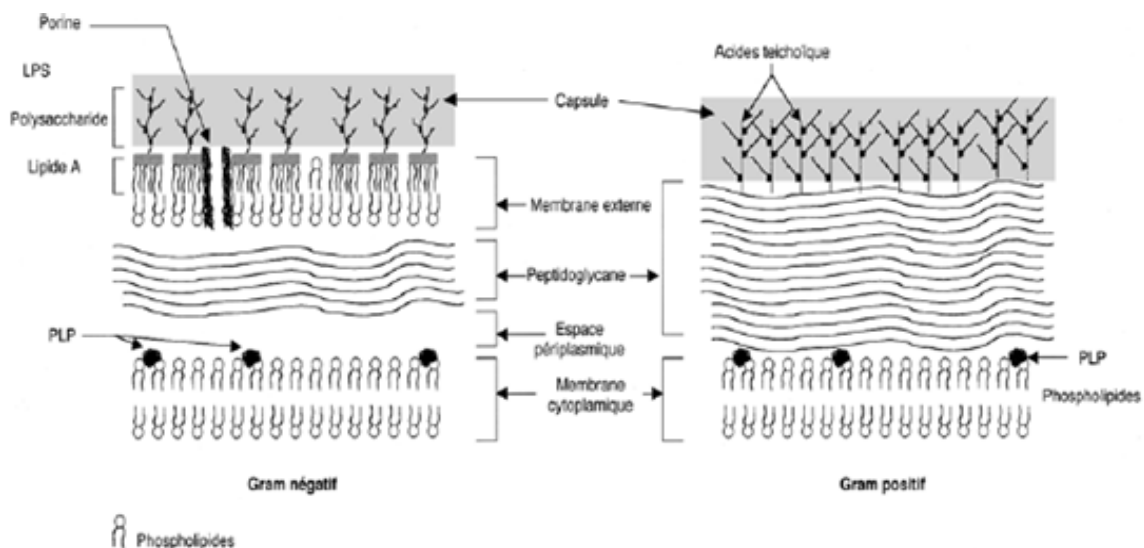
Toutes les b-lactamines ont le même mécanisme d'action : elles bloquent la synthèse du peptidoglycane (ou mucopeptide, ou muréine), qui est le polymère majeur spécifique de la paroi des bactéries à Gram négatif et à Gram positif.

Ce blocage intervient par inhibition de certaines enzymes responsables de la transpeptidation, étape essentielle de la synthèse du peptidoglycane.

Ces enzymes, collectivement appelées PLP (protéines liant la pénicilline), sont insérées dans la partie externe de la membrane cytoplasmique bactérienne. Ces enzymes (transglycosylases et transpeptidases) sont indispensables à la synthèse du peptidoglycane.

Les b-lactamines exercent leur effet antibiotique sur les bactéries possédant une paroi riche en peptidoglycane et sont sans effet sur les organismes dépourvus de paroi, comme les mycoplasmes.

En effet, dans les bactéries Gram positif, les b-lactamines atteignent facilement les transpeptidases alors qu'elles doivent traverser les canaux porines de la membrane externe chez les bactéries Gram négatif avant d'atteindre leur but.



LPS : lipopolysaccharide ; PLP : protéines de liaison aux pénicillines.

Schéma N°9 : sites d'action des b-lactamines dans les bactéries Gram+ et Gram -

VI-3-3-Spectre d'action, pharmacocinétique, Utilisation en ophtalmologie des différentes familles des β lactamines :

a-Les pénicillines :

- Pénicillines G/V:

La pénicilline G couvre les coques à Gram (+) ou (-), les bacilles à Gram (+), les anaérobies, les spirochètes, et, à forte dose, les entérocoques, *Listeria* et *Haemophilus*.

Ces molécules ne sont pas absorbées dans le tractus intestinal et ne sont administrables que par voie parentérale. Les voies usuelles d'administration sont intramusculaires ou intraveineuses.

Les demi-vies de la pénicilline G sont courtes, justifiant des administrations fréquentes.

Des formes retard à résorption lente et prolongée après administration intramusculaire ont été mises au point et permettent un espacement des administrations.

Une pénicilline active par voie buccale, stable en milieu gastrique acide a été développée : c'est la pénicilline V.

Leur pénétration intraoculaire est très médiocre [92]. Pour cette raison elle n'est pas utilisée en ophtalmologie.

- Pénicillines M :

Elles ont un spectre aussi étroit que celui de la pénicilline G mais sont résistantes aux pénicillinases.

Elles sont donc réservées au traitement des infections à germes Gram (+), producteurs de β -lactamases.

Elles pénètrent mal les milieux oculaires.

- Pénicillines A :

En plus de leur action sur l'ensemble des germes couverts par la pénicilline G, ces pénicillines ont un spectre élargi vers les Gram (-) (entérobactéries : Escherichia coli, Proteus mirabilis, Salmonella et Shigella spp).

L'amoxicilline reste sensible aux pénicillinases et son activité antistaphylococcique s'en trouve donc altérée.

Ces pénicillines présentent une bonne biodisponibilité par voie orale (acido-résistance), mais elles pénètrent mal les milieux oculaires [93].

b-Carboxy- et ureido-pénicillines :

Tableau N°18 : Carboxy- et ureido-pénicillines : molécules et présentations

Famille	DCI	Nom commercial	Présentation
Carboxypénicillines	Ticarcilline	TICARPEN	IV (flacon 5g)
Uréidopénicillines	Mezlocilline	BAYPEN	IV (flacon 5g)
	Pipéracilline	PIPERACILLINE	IV, IM (flacon 1 g)

Leur spectre est réduit du côté des Gram (+), en particulier, vis-à-vis des entérocoques, mais élargi du côté des Gram (-) : anaérobies, Pseudomonas aeruginosa, entérobactéries, incluant Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Proteus, Providencia, Morganella morganii.

Ils sont disponibles seulement sous forme injectable et sont utilisés en milieu hospitalier (traitement des infections sévères à Gram (-), et notamment celles à Pseudomonas).

Chez l'homme l'injection intraveineuse de 4 g de pipéracilline permet d'obtenir des concentrations, au niveau des larmes et de l'humeur aqueuse, supérieures à la CMI de la plupart des bacilles à Gram positif et à Gram négatif [94].

Dans la cavité vitrénne, des taux thérapeutiques sont atteints uniquement sur des yeux inflammatoires. Pour les yeux non inflammatoires, les concentrations obtenues ne permettent pas de proposer la pipéracilline comme antibioprophyaxie dans la chirurgie oculaire [95].

La pipéracilline peut être indiquée dans le traitement des endophtalmies, étant donné sa bonne diffusion intravitrénne dans l'œil infecté et son action bactéricide sur *P. aeruginosa* et les entérobactéries.

c-Pénèmes (imipénème) :

- Spectre d'action :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : $S \leq 4 \text{ mg/l}$ et $R > 8 \text{ mg/l}$

Tableau N° 19 : Spectre d'action de l'imipénème Source (Afssaps-2005)

ESPÈCES SENSIBLES	ESPÈCES MODÉRÉMENT SENSIBLES
Aérobies à Gram positif	Aérobies à Gram positif
Corynébactéries sauf <i>Corynebacterium jeikeium</i> et <i>Corynebacterium urealyticum</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
Entérocoques sauf <i>Enterococcus faecium</i>	Aérobies à Gram négatif
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Nocardia asteroides</i>	Anaérobies strictes
<i>Staphylococcus méti-S</i>	<i>Clostridium difficile</i>
<i>Streptococcus</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ESPÈCES RÉSISTANTES
Aérobies à Gram négatif	Aérobies à Gram positif
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Corynebacterium jeikeium</i>
Entérobactéries	<i>Corynebacterium urealyticum</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus méti-R</i>
Autres bacilles à Gram négatif sauf	Aérobies à Gram négatif
<i>Aeromonas hydrophila</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>Chryseobacterium meningosepticum</i> , <i>Chryseobacterium odoratum</i> et <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Aeromonas hydrophila</i>
Anaérobies strictes	<i>Chryseobacterium meningosepticum</i>
sauf <i>Clostridium difficile</i>	<i>Chryseobacterium odoratum</i>
	<i>Legionella</i>
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
	Autres
	<i>Chlamydia</i>
	Mycobactéries
	<i>Mycoplasma</i>
	<i>Rickettsia</i>

- Pharmacocinétique et biodisponibilité :

L'absorption digestive de l'imipénem est quasi-nulle car il est détruit par l'acidité gastrique et leur administration se fait généralement par voie parentérale

L'imipénème semble bien pénétrer dans l'œil après administration systémique contrairement à d'autres β -lactamines.

Tableau N° 20 : Récapitulatif des principales études de pharmacocinétique oculaire portant sur l'Imipénème.

Molécules	n	Dose	Voie	C Humeur Aqueuse (mg/L)	C vitré (mg/L)	Ref
Imipénème	22	1 g	IV	5,2	-	[96]
	25	1 g	IV	2,99 à 2h	2,53 à 3h	[97]
	26	500 mg	IV	+de 1 à 1-2h	-	[98]

Les modèles expérimentaux animaux d'endophtalmies ont montré la supériorité du traitement par imipénème sur l'association céftazidime-amikacine lorsque l'administration est intraveineuse [99].

Cependant, 1/3 des cultures restent positives malgré le traitement par imipénème IV seul.

L'administration intravitréenne de vancomycine et amikacine se montre plus efficace que l'utilisation de l'imipénème seul par voie intraveineuse dans le traitement des endophtalmies expérimentales, soulignant encore l'obligation au recours à la voie intravitréenne [85].

La toxicité oculaire de l'imipénème a été étudiée. Jusqu'à des concentrations de 16 mg/L l'imipénème demeure inoffensif pour les structures oculaires [100].

- Utilisation en ophtalmologie:

L'imipénème (TIENAM®) est utilisé en ophtalmologie à la dose de 3 g IV en 3 ou 4 perfusions dans le traitement des infections oculaires sévères.

d-Céphèmes ou céphalosporines :

- Classification :

Voir tableau 17.

- Spectre d'action :

Toutes générations confondues, les céphalosporines sont dépourvues d'activité sur *Enterococcus*, *Listeria* et *Legionella*.

Les céphalosporines de 1° génération présentent une bonne activité sur les coques à Gram (+), exception faite des entérocoques et des MRSA (méthicilline-resistant *Staphylococcus aureus*).

Elles possèdent une activité limitée sur certaines espèces de bacilles Gram (-) tels que

Escherichia coli, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*.

Les céphalosporines de 2° génération ont un spectre élargi vers les bactéries à Gram (-), en particulier *Proteus* et *Enterobacter*.

Elles sont également bien actives sur *Haemophilus influenzae* et sur les gonocoques.

Les céphalosporines de 3° génération sont moins actives que les molécules des générations antérieures sur les Gram (+), notamment les streptocoques et pneumocoques.

Par contre, elles sont actives à des concentrations très faibles sur les entérobactéries. De même, elles sont très actives sur *Haemophilus* et *Neisseria*.

✓ Exemple de la Céftazidime :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : $S \leq 4$ mg/l et $R > 32$ mg/l.

Tableau N° 21 : spectre d'action de la ceftazidime (Source : Afssaps-2005).

ESPÈCES SENSIBLES	ESPÈCES MODÉRÉMENT SENSIBLES
Aérobies à Gram positif Streptococcus Streptococcus pneumoniae Aérobies à Gram négatif Branhamella catarrhalis Burkholderia cepacia Citrobacter freundii Citrobacter koseri Enterobacter Escherichia coli Haemophilus influenzae Klebsiella Morganella morganii Neisseria Proteus mirabilis Proteus vulgaris Providencia Pseudomonas aeruginosa Salmonella Serratia Shigella Yersinia Anaérobies Clostridium perfringens Fusobacterium Peptostreptococcus Prevotella	Aérobies à Gram positif Staphylococcus méti-S Aérobies à Gram négatif Acinetobacter baumannii
	ESPÈCES RÉSISTANTES
	Aérobies à Gram positif Entérocoques Listeria Staphylococcus méti-R Aérobies à Gram négatif Stenotrophomonas maltophilia Anaérobies Bacteroides fragilis Clostridium difficile

- pharmacocinétique oculaire:

Au début des années 80, l'intérêt des céphalosporines a été évalué en ophtalmologie, En particulier leur pénétration intraoculaire et leur toxicité.

La cefsulodine [101] et la céfuroxime [102] pénétraient dans l'humeur aqueuse après injection sous conjonctivale, intraveineuse ou per os, mais n'atteignaient pas des taux significatifs dans le vitré.

L'intérêt des C2G par ces voies, dans la prévention ou dans le traitement des endophtalmies n'a donc pas pu être établi, du fait du médiocre passage de la barrière hémato-oculaire.

Une approche plus agressive a été préconisée et l'idée d'injecter directement l'antibiotique dans la cavité vitréenne s'est progressivement imposée.

Fisher et Al ont ainsi montré que l'injection de 2,25 mg de céfazoline dans la cavité vitréenne traitait la majorité des endophtalmies à *S. aureus* et cela sans présenter de toxicité rétinienne aux études électrorétinographiques et histologiques. [103].

Face au développement de résistances comme pour la céfazoline, l'intérêt s'est porté sur les molécules les plus récentes ou céphalosporines de troisième génération.

Il a ainsi été montré par la suite que la céfopérazone par voie intraveineuse atteignait l'humeur aqueuse mais pas le vitré. Son absence de toxicité oculaire a été confirmée. [104,105].

La ceftazidime, par voie locale, sous forme de collyres fortifiés permet d'obtenir des concentrations thérapeutiques en chambre antérieure supérieures aux CMI des germes le plus souvent responsables des infections oculaires graves.

Après injection intraveineuse, la ceftazidime pénètre bien dans la cavité vitréenne où on relève des taux efficaces sur le *P. aeruginosa*, particulièrement dans les yeux infectés, les aphaques et les yeux vitrectomisés [106].

Après injection intravitréenne, les concentrations dans le vitré restent efficaces durant 48 heures [107] et une dose inférieure à 10 mg ne montrait pas de toxicité rétinienne.

Enfin, la pénétration oculaire des nouvelles céphalosporines à large spectre après administration IV a également été récemment évaluée.

Ainsi, la céfépime même à la dose de 2g IV n'atteint pas des concentrations intravitréennes supérieures à la CMI des *Staphylococcus Aureus*, *Staphylococcus Epidermidis* et *Pseudomonas Aeruginosa*. [108].

Plus récemment un regain d'intérêt pour les C2G est survenu dans la prévention des endophtalmies bactériennes aiguës postopératoires.

L'administration en fin d'intervention de la cataracte de 1 mg de céfuroxime [109] a montré une diminution significative de la survenue d'endophtalmies.

L'étude multicentrique de la « European Society of Cataract & Refractive Surgeons (ESCRS)' entre 2003 et 2006 qui a finalement porté sur 16603 patients opérés de cataracte a confirmé le bien fondé de cette antibioprophylaxie : l'injection de 0.1 ml de céfuroxime (1 mg) à la fin de l'intervention de la cataracte a ainsi réduit l'incidence de l'endophtalmie bactérienne aiguë postopératoire d'un facteur 4,92. [110,111]

Tableau N°22 : Récapitulatif des principales études pharmacocinétiques concernant les céphalosporines et l'œil.

Molécule	Dose	Voie		C Humeur Acqueuse	C vitré	Réf
Céfazoline	100 mg	Sous- conjonctivale	Lapin œil inflammatoire	-	< 0,8	101
Céfopérazone	4 g	Sous- conjonctivale	Homme	2,93	-	104
Ceftazidime	2 g	IV	Homme	3,39	-	112
Ceftazidime	100 mg	Sous- conjonctivale	Lapin : œil phaque	40,2	11,2	113
			Lapin : œil aphaque	30,5	15,8	
Céfuroxime	500 mg	Per os	Homme	0,48	-	102
Céfuroxime	1 mg	Intracaméculaire	Homme	2742	-	109
Céfépime	1 g	IV	Homme	-	1,91	108
	2 g				2,86	

- Utilisation en ophtalmologie:

✓ Voie topique :

La ceftazidime est utilisée en collyres renforcés pour le traitement par voie locale des endophtalmies bactériennes.

✓ Voie intravitréenne :

La ceftazidime administrée par voie intravitréenne, est actuellement un traitement de choix des endophtalmies bactériennes.

▼ Voie intravitréenne :

La ceftazidime est associée aux fluoroquinolones pour le traitement des endophtalmies bactériennes.

▼ Voie intracaméculaire :

La céfuroxime injectée dans la chambre antérieure est utilisée en fin d'intervention de chirurgie de la cataracte pour la prévention de l'endophtalmie postopératoire [111].

VI-3-4-Tolérance / Effets secondaires:

Les pénicillines sont généralement bien tolérées, même à forte dose. Elles sont cependant la cause de réactions allergiques graves, voire même mortelles.

Les effets secondaires les plus courants des Pénèmes sont des troubles digestifs (nausées et vomissements), des convulsions, ou une hypersensibilité (qui doit être redoutée chez les patients allergiques aux autres β -lactames (allergie croisée dans 50% des cas)).

Les céphalosporines sont peu toxiques. Elles sont responsables d'une hypersensibilité, qui peut être croisée avec l'allergie aux pénicillines.

VI-3-5-Resistance aux β -Lactamines :

Quatre mécanismes distincts peuvent être à l'origine de la résistance des bactéries aux β -lactames:

- Une imperméabilisation par altération des porines se rencontre chez les Gram (-).
- Un efflux actif à l'aide de transporteurs peut conférer un niveau modéré de résistance à la plupart des β -lactames. Il se rencontre surtout chez *P. aeruginosa*.

- Une altération des PBP peut réduire leur affinité pour les β -lactames. Ce type de mécanisme se retrouve dans les souches de staphylocoques résistants à la méthicilline (MRSA).
- Le mécanisme le plus courant de résistance aux β -lactames consiste dans la production, par les bactéries, d'enzymes hydrolysant l'antibiotique, appelés β -lactamases. Ces enzymes sont secrétés en dehors dans le cas des Gram (+), mais maintenus dans l'espace périplasmique dans le cas des Gram (-).

VI-4-Macrolides :

VI-4-1-Classification :

Les macrolides sont des molécules glucidiques issues de *Streptomyces erythraeus*.

Les premiers macrolides sont d'origine naturelle (érythromycine, spiramycine, trioléandomycine, la josamycine, la midécamycine).

De nouveaux dérivés semi-synthétiques de l'érythromycine (roxithromycine, clarithromycine, dirithromycine, azithromycine) présentent d'importantes différences dans leurs paramètres pharmacocinétiques et une diminution nette des interactions médicamenteuses.

Ce sont des antibiotiques à spectre étroit, particulièrement actifs sur les germes intracellulaires.

VI-4-2-Mécanisme d'action :

Les macrolides se fixent à la sous-unité 50S des ribosomes bactériens, ils inhibent ainsi la synthèse protéique bactérienne.

VI-4-3-Spectre d'action :

Ø Exemple : Azithromycine :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ et $R > 4 \text{ mg/l}$

Tableau N°23 : spectre d'action de l'azithromycine (Source : Afssaps-2005).

ESPÈCES SENSIBLES	ESPÈCES MODÉRÉMENT SENSIBLES
Aérobies à Gram positif	Aérobies à Gram négatif
Bacillus cereus	Haemophilus
Corynebacterium diphtheriae	Neisseria gonorrhoeae
Entérocoques	Anaérobies
Rhodococcus equi	Clostridium perfringens
Staphylococcus méti-S	Autres
Staphylococcus méti-R	Ureaplasma urealyticum
Streptococcus B	
Streptococcus non groupable	
Streptococcus pneumoniae	
Streptococcus pyogenes	
Aérobies à Gram négatif	
Bordetella pertussis	
Branhamella catarrhalis	
Campylobacter	
Legionella	
Moraxella	
Anaérobies	
Actinomyces	
Bacteroides	
Eubacterium	
Mobiluncus	
Peptostreptococcus	
Porphyromonas	
Prevotella	
Propionibacterium acnes	
Autres	
Borrelia burgdorferi	
Chlamydia	
Coxiella	
Leptospires	
Mycoplasma pneumoniae	
Treponema pallidum	
	ESPÈCES RÉSISTANTES
	Aérobies à Gram positif
	Corynebacterium jeikeium
	Nocardia asteroïdes
	Aérobies à Gram négatif
	Acinetobacter
	Entérobactéries
	Pseudomonas
	Anaérobies
	Fusobacterium
	Autres
	Mycoplasma hominis

VI-4-4-Pharmacocinétique:

Les macrolides diffusent correctement dans tous les tissus sauf dans le liquide céphalorachidien.

La spiramycine injectée par voie sous-cutanée, intramusculaire ou par voie périoculaire chez le lapin ne donne pas de concentration mesurable en chambre antérieure.

En revanche, dans la rétine et la choroïde, la pénétration est rapide (15 minutes) et la concentration atteint 48 mg/mL et reste constante pendant 5 heures [114].

Ce macrolide est efficace sur les formes actives de *Toxoplasma gondii* et non sur les formes quiescentes enkystées.

La clarithromycine n'a aucune pénétration intraoculaire [115].

La cinétique des macrolides permet une durée de présence allongée sur site. Ainsi, des doses thérapeutiques d'azithromycine ont été détectées dans la surface oculaire, 7 jours après un traitement de 3 jours par collyre à 1,5 % [116].

VI-4-5-Utilisation en ophtalmologie:

Les macrolides sont utilisés en prophylaxie et en traitement des infections oculaires graves chez les enfants chez qui les fluoroquinolones sont prohibées : à la dose de 50mg/kg/j (Exemple : prévention de l'endophtalmie en cas de plaie perforante oculaire).

Dans les pays en voie de développement les macrolides sont le traitement de référence du trachome, première cause de cécité dans le monde. Le traitement par azithromycine oral en dose unique (20 mg/kg tous les 6 mois si séjour en zone d'endémie) s'est imposé. L'azithromycine orale s'est montré plus efficace que les tetracyclines orales ou les tetracyclines collyres dans les zones concernées. [117,118]

L'azithromycine est aussi proposée dans le traitement de la toxoplasmose oculaire [119].

Une forme collyre de l'Erythromycine a été commercialisée dans certains pays (Azyter), elle le sera au Maroc prochainement.

Tableau N°24 : Exemples d'indications des macrolides dans la pathologie oculaire.

DCI	Nom commercial	Voie	Enfant	Adulte	Indication ophtalmologique
Spiramycine	Rovamycine	per os	-	6 à 9 MUI/j en 2 prises	Toxoplasmose oculaire (femme enceinte)
Josamycine	Josacine	Per os	50 mg/Kg/j en 2 prises	-	Plaie perforante enfant par exemple
Azithromycine	Zithromax	Per os	-	20 mg/kg en une prise	Traitement minute des infections à C.Trachomatis
Azithromycine	Zithromax	Per os	-	250 mg/j	toxoplasmose oculaire

VI-4-6-Tolérance / Effets secondaires:

Les macrolides provoquent régulièrement (surtout l'érythromycine) une intolérance digestive, liée à un effet gastrocinétique (Les macrolides se lient aux récepteurs de la motiline et induisent par ce biais une hypermotilité de l'estomac et de l'intestin).

Exceptionnellement, les macrolides peuvent induire une hépatite cholestatique.

VI-4-7-Resistance :

La résistance aux macrolides peut être classée en fonction de son support génétique et de son mécanisme :

- § La résistance chromosomique est rare. Elle s'exprime soit par une mutation d'une protéine ribosomiale (qui s'accompagne d'une réduction de l'affinité du macrolide pour sa cible) soit par un mécanisme d'efflux (acquisition d'un transporteur membranaire)
- § La résistance plasmidique est plus fréquente et se transmet aussi plus facilement. Elle englobe 2 mécanismes différents:
 - Le premier, assez rare, implique la production d'enzymes (érythromycine estérases) modifiant les macrolides au point de réduire fortement leur affinité pour le ribosome.
 - Le second, conduit à une méthylation de la sous-unité 50S du ribosome qui provoque un encombrement stérique empêchant la liaison de l'antibiotique.

VI-5-Chloramphénicol :

VI-5-1-Classification :

Cet antibiotique fait partie de la classe des phénicolés avec un autre membre : le thiamphénicol.

VI-5-2-Mécanisme d'action :

Les phénicolés inhibent la synthèse protéique en se liant à la sous-unité 50S du ribosome et en inhibant la translation de l'ARNm.

L'action du chloramphénicol n'est pas tout à fait spécifique, dans la mesure où elle peut également s'exercer dans les cellules de mammifères, et plus spécialement, les cellules souches des cellules sanguines.

VI-5-3-Spectre d'action :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : $S \leq 8 \text{ mg/l}$ et $R > 16 \text{ mg/l}$

Tableau N°25: spectre d'action du chloramphénicol (Source : Afssaps-2005).

ESPÈCES SENSIBLES	ESPÈCES MODÉRÉMENT SENSIBLES
Aérobies à Gram positif Corynebacterium Entérocoques Erysipelothrix Staphylococcus Streptococcus Streptococcus pneumoniae	Aérobies à Gram positif Listeria monocytogenes
Aérobies à Gram négatif Aeromonas Brucella Burkholderia pseudomallei Campylobacter Citrobacter Enterobacter Escherichia coli Haemophilus influenzae Klebsiella Morganella morganii Neisseria gonorrhoeae Neisseria meningitidis Pasteurella Proteus mirabilis Proteus vulgaris Salmonella Shigella Stenotrophomonas maltophilia	ESPÈCES RÉSISTANTES ESPÈCES RÉSISTANTES Aérobies à Gram négatif Acinetobacter Providencia Pseudomonas Serratia Autres Mycobactéries Treponema pallidum
Anaérobies Bacteroides Clostridium Fusobacterium Autres Chlamydia Mycoplasma hominis Mycoplasma pneumoniae Rickettsia Ureaplasma urealyticum	

VI-5-4-Pharmacocinétique:

Le chloramphénicol est une molécule de petite taille. Il a une excellente pénétration intraoculaire [120].

Lors d'administrations fréquentes de la forme collyre chez le lapin, il est retrouvé dans l'humeur aqueuse à des concentrations thérapeutiques [121].

VI-5-5-Utilisation en ophtalmologie:

Tableau N°26 : utilisation topique du chloramphénicol.

DCI	Nom de spécialité	Présentation
Chloramphénicol	Cebenicol 0,4%	Collyre

Son utilisation par voie topique fut un temps très développée du fait de son large spectre d'action et de la rareté des résistances bactériennes à son encontre.

Cependant à partir de 1983, des rapports inquiétants à propos de cas d'aplasie secondaires imputés au chloramphénicol ont largement minés son utilisation.

Plus récemment, du fait de son efficacité et de son faible coût, le chloramphénicol tend à être réhabilité. Ainsi le taux d'aplasie iatrogène serait de 1 cas sur 20 millions d'utilisations et son efficacité serait comparable à elle de l'ofloxacine et de la norfloxacine.[122]

Le chloramphénicol serait donc un antibiotique de choix dans les traitements de courte durée dans les infections oculaires superficielles dans les pays en voie de développement [123,124].

VI-5-6-Tolérance / Effets secondaires:

L'aplasie médullaire, bien connue après administration par voie générale, n'a jamais été confirmée scientifiquement lors de l'administration du chloramphénicol en collyre.

Quelques cas ont cependant été publiés, après une première description par Fraunfelder en 1982 [125].

Au total, sept cas ont été rapportés [126,127]. Ces cas ne sont pas comparables en termes de dose et de durée de traitement.

Par ailleurs, aucune étude épidémiologique n'a montré la toxicité du chloramphénicol en collyre, même sur de grandes populations de patients traités :

- Hall [128] a rapporté 11 cas de réactions hématologiques, toutes réversibles, parmi 200 millions de doses prescrites au Royaume-Uni entre 1966 et 1995 .
- Lancaster [129] a rapporté trois cas d'hématotoxicité grave et un cas de leucopénie modérée parmi 442 543 patients (674 148 prescriptions).
- Fraunfelder [130] a rapporté 23 cas de dyscrasie sanguine chez des patients traités par chloramphénicol collyre entre 1982 et 1984.

VI-5-7-Resistance:

Quelques bactéries sont naturellement résistantes aux phénicolés, c'est le cas par exemple du Pseudomonas, de l'Acinetobacter et des mycobactéries.

Une production d'enzymes qui entraînent une acétylation de la molécule peut être acquise via un plasmide.

VI-6- les Aminosides :

VI-6-1- Classification :

Les aminoglycosides sont des molécules polaires et polycationiques. Leur structure polyhydroxylée et polyaminée les rendent hydrophiles. Sous forme de base, les aminoglycosides sont diversement solubles dans l'eau mais sous forme de sels ils sont très solubles dans l'eau.

Les premiers aminosides découverts ont été des molécules naturelles produites par des souches de Streptomyces (streptomycine, néomycine, Framycétine, kanamycine, tobramycine) ou d'Actinomyces (gentamicine, sisomicine).

A partir de ces dérivés naturels, des produits semi-synthétiques (amikacine, sépamicine, nétilmicine) ont été conçus dans le but d'obtenir des molécules insensibles à l'inactivation par les bactéries devenues résistantes aux aminosides naturels.

En ophtalmologie, on retrouve la gentamicine, la micromycine, la néomycine et la tobramycine.

VI-6-2- Mécanisme d'action :

Après fixation à des sites chargés négativement sur la paroi bactérienne, l'aminoside pénètre dans la bactérie par un mécanisme de transport actif impliquant deux étapes, dont la seconde requiert la présence d'oxygène. Les bactéries anaérobies sont donc exclues d'emblée du spectre d'activité des aminoglycosides.

Par contre, l'altération de la paroi bactérienne par des antibiotiques agissant sur la synthèse de celle-ci (β -lactames) facilite la pénétration des aminoglycosides.

Dans le cytoplasme bactérien, l'aminoside se fixe à des sites spécifiques de la sous-unité 30S principalement et, accessoirement, de la sous-unité 50S des ribosomes.

La liaison de l'antibiotique perturbe la synthèse protéique par un mécanisme complexe qui inclut, d'une part, l'inhibition de l'étape d'élongation et, d'autre part,

l'introduction d'erreurs dans la lecture de l'ARNm, conduisant à la production de protéines erronées.

VI-6-3- Spectre d'action :

Les aminosides ont un large spectre d'action. Ils sont actifs contre les Grams négatifs (cocci et bacilles) et contre les staphylocoques. Ils ne sont cependant pas actifs contre les streptocoques et le pneumocoque en raison d'une mauvaise pénétration de la paroi.

Ø Exemple : Tobramycine :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S ≤ 4 mg/l et R > 8 mg/l

ESPÈCES SENSIBLES	ESPÈCES MODÉRÉMENT SENSIBLES
Aérobies à Gram positif Corynebacterium Listeria monocytogenes Staphylococcus aureus méticilline-sensible Staphylocoque coagulase-négative méticilline-sensible	Aérobies à Gram négatif Pasteurella
Aérobies à Gram négatif Acinetobacter	ESPÈCES RÉSISTANTES
Acinetobacter baumannii Branhamella catarrhalis Campylobacter Citrobacter freundii Citrobacter koseri Enterobacter aerogenes Enterobacter cloacae Escherichia coli Haemophilus influenzae Klebsiella Morganella morganii Proteus mirabilis Proteus vulgaris Pseudomonas aeruginosa Salmonella Serratia Shigella Yersinia	Aérobies à Gram positif Entérocoques Nocardia asteroides Staphylococcus méti-R Streptococcus Aérobies à Gram négatif Alcaligenes denitrificans Burkholderia cepacia Flavobacterium sp. Providencia stuartii Stenotrophomonas maltophilia Anaérobies Bactéries anaérobies strictes Autres Chlamydia Mycoplasmes Rickettsies

Tableau N° 27: spectre d'action de la tobramycine (Source : Afssaps-2005)

VI-6-4- Pharmacocinétique:

Ø Voie topique:

L'application de gentamicine à 0,3 % en topique est largement utilisée en pratique courante pour traiter les infections oculaires externes.

Sa pénétration au niveau du segment antérieur est correcte, et est d'autant meilleure que l'on se trouve dans des conditions inflammatoires, qu'il existe une rupture de la barrière épithéliale, et que les instillations sont répétées [131,9,132,133].

Ø Voie intravitréenne :

Les aminosides étaient utilisés en injections intravitréennes dans le traitement des endophtalmies.

Cependant, il existe une toxicité rétinienne à type d'infarctus maculaire à partir d'une dose de 400 mg puis de 200 mg de gentamicine. Ce phénomène a été également décrit avec l'amikacine [134].

Ø Voie sous conjonctivale :

La tobramycine est retrouvée à des taux thérapeutiques au niveau de l'humeur aqueuse après injection sous-conjonctivale chez l'homme [135] et chez le lapin [136].

La néomycine atteint des concentrations satisfaisantes au niveau de la chambre antérieure après injection sous conjonctivale, [5].

La nétilmicine [137] et la sisomicine [138] pénètrent bien dans l'humeur aqueuse après injection sous-conjonctivale.

Mais l'utilisation de cette voie peut être pourvoyeuse d'infarctus maculaire.

Ø Voie générale :

Les aminosides sont hydrolysés par l'acidité gastrique ; ils sont de ce fait utilisables que par voie parentérale.

Leur utilisation par cette voie est limitée par leur toxicité rénale et auditive.

Ils pénètrent mal dans l'humeur aqueuse après administration systémique.

La pénétration intraoculaire de la gentamicine, quand elle est donnée par voie systémique, est quasi nulle en raison de sa faible liposolubilité, de son poids moléculaire, de sa liaison aux protéines (20 à 30 %) et sa biodisponibilité est encore diminuée par sa fixation aux tissus pigmentés [139,140].

Le seul aminoside capable de franchir les barrières oculaires est l'amikacine en intramusculaire à raison de 7,5 mg/kg à 6 heures d'intervalle avec des taux efficaces atteints dans l'humeur aqueuse inhibant *S. aureus* et *P. aeruginosa* [141].

Après injection intraveineuse de l'amikacine, les concentrations vitréennes relevées chez le lapin sont insuffisantes pour être actives sur *P. aeruginosa* et *S. epidermidis*, même dans des conditions de rupture des barrières hémato oculaires [142].

VI-6-5- Utilisation en ophtalmologie:

Ø Voie locale :

L'usage des aminosides en ophtalmologie est plus répandu sous forme topique (pommade, collyres, collyres renforcés à usage hospitalier). Ils sont indiqués dans le traitement des infections oculaires de surface.

De nombreuses spécialités associent les aminosides à des anti-inflammatoires qu'ils soient stéroïdiens ou non.

Tableau N° 28 : Utilisation des Aminosides par voie locale en ophtalmologie (VIDAL 2010).

DCI	Nom commercial	Présentation	Posologie
Néomycine	Néomycine Diamant 0,35%	Collyre	1 goutte, 3 à 8/j
	Atebemyxine (polymyxine B)	Collyre et pommade	1 goutte, 3 à 8/j pour le collyre
	Cebemyxine (0,34 MUI/L) (polymyxine B)		1 à 5 app/j pour la pommade
	Maxidrol (dexaméthasone)	Collyre et pommade	1 goutte, 3 à 6/j pour le collyre 1 à 2 app/j pour la pommade
	Chibro-Cadron (dexaméthasone)	collyre	1 goutte, 3 à 6/j
	Cidermex (triamcinolone)	pommade	1 à 2 app/j pour la pommade
Framycétine	Frakidex (dexaméthasone)	Collyre et pommade	1 goutte, 3 à 6/j pour le collyre 1 à 3 app/j pour la pommade
	Polyfra (polymyxine B)		1 goutte, 2 à 6/j pour le collyre 1 à 5 app/j pour la pommade
Tobramycine	Tobrex 0,3%	Collyre et pommade	1 goutte, 3 à 8/j pour le collyre 2 à 3 app/j pour la pommade
	Tobradex (dexaméthasone)	Collyre	1 goutte, 4 à 6/j
Kanamycine	Stérimycine (polymyxine B)	Pommade ophtalmique	1 à 3 app/j
Gentamycine	Gentalline 0,3%	collyre	1 goutte, 3 à 8/j
	Indobiotic (Indométacine)		1 goutte * 4/j

Ø Voie intravitréenne et sous-conjonctivale :

L'injection intravitréenne d'amikacine est efficace pour le traitement des endophtalmies et est en général associée à la vancomycine.

L'utilisation de ces voies est en nette diminution du fait de l'existence d'infarctus maculaire.

Ø Voie générale :

L'utilisation des aminosides par voie générale dans les infections graves de l'œil à tendance à diminuer.

VI-6-6- Tolérance / Effets secondaires (VIDAL2010):

Ø Voie générale :

Les aminosides possèdent deux principaux effets secondaires : une néphrotoxicité et une ototoxicité.

Ø Voie locale :

Démangeaisons, irritation et gonflement des paupières, érythème de la conjonctive.

VI-6-7- Résistance :

Plusieurs mécanismes sont impliqués dans la résistance à ces molécules. Il peut s'agir d'une modification de la cible, d'une diminution de son transport vers l'intérieur de la bactérie, d'une inactivation enzymatique. Ces enzymes peuvent phosphoryler, adényler, ou acétyler la molécule et, par ce biais, la rendre inactive.

Ces résistances sont acquises par mutation sur le chromosome ou les plasmides, ou par l'acquisition de plasmides ou de transposons porteurs de cette résistance.

VI-7- les cyclines :

VI-7-1- Classification :

On distingue :

Ø Les tétracyclines :

Ils doivent leur nom à leur structure tétracyclique commune (noyau naphtacène-carboxamide).

Sur base de leur demi-vie, on distinguera :

- les tétracyclines de première génération: chlortétracycline, oxytétracycline, tétracycline, déméclocycline
- les tétracyclines de deuxième génération: doxycycline, minocycline.

Ø Les glycylicyclines :

Ce sont des dérivés semi-synthétiques des tétracyclines. La tigécycline, premier dérivé disponible, est le dérivé de la minocycline.

VI-7-2- Mécanisme d'action :

Les cyclines, concentrées dans le cytoplasme bactérien, se lient à la sous-unité 30S des ribosomes et inhibent l'étape de traduction de la synthèse protéique en s'opposant à la liaison du complexe acide aminé - ARNtr au complexe ribosome - ARNm.

VI-7-3- Spectre d'action :

Ø Exemple : Doxycycline :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S \leq 4 mg/l et R > 8 mg/l

Tableau N°29 : spectre d'action de la doxycycline (Source : Afssaps-2005).

ESPÈCES SENSIBLES	ESPÈCES RÉSISTANTES
Aérobies à Gram positif	Aérobies à Gram négatif
Bacillus spp.	Acinetobacter
Bacillus anthracis	Proteus mirabilis
Entérocoques	Proteus vulgaris
Staphylococcus méti-S	Pseudomonas
Staphylococcus méti-R	Serratia
Streptococcus A	
Streptococcus B	
Streptococcus pneumoniae	
Aérobies à Gram négatif	
Branhamella catarrhalis	
Brucella	
Escherichia coli	
Haemophilus influenzae	
Klebsiella	
Neisseria gonorrhoeae	
Pasteurella	
Vibrio cholerae	
Anaérobies	
Propionibacterium acnes	
Autres	
Borrelia burgdorferi	
Chlamydia	
Coxiella burnetti	
Leptospira	
Mycoplasma pneumoniae	
Rickettsia	
Treponema pallidum	
Ureaplasma urealyticum	

VI-7-4- Pharmacocinétique:

La doxycycline à la posologie de 100 mg toutes les 12 heures , donne une concentration lacrymale supérieure à la CMI, 2 heures après la prise, puis inférieure à la CMI 4, heures après la prise [143]

VI-7-5- Utilisation en ophtalmologie:

Tableau N°30 : Principales indications des cyclines en ophtalmologie.

DCI	Spécialité	Indication
Chlortetracycline	Auréomycine 3 % pommade ophtalmique	Infections bactériennes superficielles de l'œil et de ses annexes
Oxytetracycline	Posicycline 1% collyre et pommade ophtalmique	Infections bactériennes superficielles de l'œil et de ses annexes
Oxytetracycline + dexaméthasone	Sterdex pommade	Infections bactériennes superficielles de l'œil et de ses annexes
Doxycycline, minocycline	Doxycycline ou Tolexine 100 mg comprimés Minocycline ou Mynocine 100 mg comprimés	Traitement de la rosacée oculaire (cure de 3 mois)

Les cyclines sont largement employées sous forme topique avec ou sans association anti-inflammatoire.

Le traitement de la rosacée oculaire et des blépharites chroniques comporte parfois une cure de cyclines sur trois mois renouvelable.

VI-7-6- Tolérance / Effets secondaires:

Parmi les effets secondaires principaux, on retrouve une photosensibilité, une coloration permanente des dents chez les enfants (ils sont donc contre-indiqués), des troubles digestifs.

VI-7-7- Résistance aux cyclines :

Ø Les tétracyclines :

La résistance aux tétracyclines provient essentiellement d'un défaut de concentration intracellulaire. Celui-ci peut trouver son origine dans deux mécanismes distincts:

- Le premier implique une diminution de l'activité du transporteur membranaire aux tétracyclines.
- Le second, qui est certainement le plus courant, consiste dans l'excrétion de l'antibiotique par des pompes.

Un autre mécanisme consiste dans la protection de la cible ribosomiale. Il est médié par la production de protéines cytoplasmiques auxquelles se lient les tétracyclines, prévenant ainsi leur interaction avec leur cible au niveau du ribosome.

Ø Les glycylyclines :

La tigécycline possède un site d'interaction supplémentaire au niveau de la sous-unité ribosomiale, ce qui augmente son affinité pour sa cible. Elle reste ainsi active sur les souches résistantes aux tétracyclines par un mécanisme de protection ribosomiale

VI-8- Sulfamides et Diaminopyridines:

VI-8-1- Classification :

Les sulfamidés sont des molécules de synthèse, souvent combinés aux diaminopyridines pour augmenter leur activité et réduire le risque d'émergence de résistance.

- Les sulfamides : se distinguent par leur demi-vie plasmatique: on les classera en dérivés à demi-vie :
 - courte (< 10 heures): sulfisomide, sulfafurazol, sulfadimidine, sulfacarbamide.
 - moyenne (10 - 20 heures): sulfaméthoxazole, sulfaphénazol, sulfadiazine, Sulfamoxole.
 - longue (> 20 heures): sulfadiméthoxine, sulfapérazine, sulfamérazine.
 - ultralongue (> 100 heures): sulfadoxine.

- Les diaminopyridines : Comme les sulfamidés, on les divisera en classes de demi-vie
 - moyenne: triméthoprim
 - ultralongue: pyriméthamine.

VI-8-2- Mécanisme d'action :

Sulfamides et diaminopyridines agissent au niveau d'étapes successives de la synthèse de l'acide folique, les seconds étant des potentialisateurs de l'activité des premiers.

VI-8-3- Spectre d'action :

Ø Sulfamides:

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S \leq 64 mg/l et R > 256 mg/l.

Tableau N°31: spectre d'action des sulfamides (Source : Afssaps-2005).

ESPÈCES SENSIBLES	ESPÈCES RÉSISTANTES
Aérobies à Gram positif	Aérobies à Gram positif
Corynébactéries	Enterococcus faecalis
Listeria	Lactobacillus
Staphylococcus aureus	Autres
Staphylococcus à coagulase négative	Mycobacterium tuberculosis
Streptococcus	
Streptococcus pneumoniae	
Aérobies à Gram négatif	
Citrobacter freundii	
Enterobacter	
Escherichia coli	
Haemophilus	
Klebsiella	
Morganella	
Pasteurella	
Proteus	
Salmonella	
Shigella	
Vibrio cholerae	
Anaérobies	
Peptostreptococcus	
Autres	
Borrelia	
Pneumocystis carinii	
Spirochètes	
Toxoplasma	

Ø Triméthoprim :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : $S \leq 4 \text{ mg/l}$ et $R > 8 \text{ mg/l}$

Tableau N°32 : spectre d'action du Triméthoprim (Source : Afssaps-2005).

ESPÈCES SENSIBLES	ESPÈCES RÉSISTANTES
Aérobies à Gram positif	Aérobies à Gram positif
Corynébactéries	Mycobacterium
Entérocoques	Aérobies à Gram négatif
Listeria	Acinetobacter
Staphylococcus aureus	Burkholderia
Staphylococcus à coagulase négative	Neisseria
Streptococcus	Pseudomonas
Aérobies à Gram négatif	Stenotrophomonas
Citrobacter freundii	Autres
Enterobacter	Chlamydia
Escherichia coli	Mycoplasma
Klebsiella	
Morganella	
Pasteurella	
Proteus	
Salmonella	

VI-8-4- Pharmacocinétique:

Ø Sulfadiazine :

La $\frac{1}{2}$ vie de la sulfadiazine est de 17h avec une fixation protéique de 46% avec une bonne diffusion méningée et oculaire.

Ø Triméthoprim-sulfaméthoxazole (cotrimoxazole) :

Aux doses de 400 mg de sulfaméthoxazole et 80 mg de triméthoprim chez l'adulte par voie orale, cette association synergique bactériostatique possède une bonne pénétration intraoculaire.

Le cotrimoxazole est efficace contre une grande variété de bacilles à Gram positif et négatif et contre *Toxoplasma gondii*.

La voie sous-conjonctivale, rétrobulbaire ou intramusculaire, permet d'obtenir une bonne pénétration de la molécule dans la chambre antérieure, le vitré et la choroïdite chez le lapin pour le traitement de la choroïdite toxoplasmique[114].

VI-8-5- Utilisation en ophtalmologie:

La pyriméthamine et la sulfadiazine sont les molécules antitoxoplasmiques de référence.

Le cotrimoxazole a une activité moindre sur le métabolisme de l'acide folique de *Toxoplasma gondii* mais peut être utilisé dans le traitement de la toxoplasmose oculaire [144].

Tableau N°33 : utilisation des sulfamides- Diaminopyridines en ophtalmologie.[145].

Molécule	Posologie usuelle	Indication
Sulfadiazine	3-4 g/j (enfant 50 mg/kg/j)	Toxoplasmose oculaire
Pyriméthamine	50 mg/j (enfant 1 mg/kg/j)	
Cotrimoxazole	480 mg/j	

VI-8-6- Tolérance / Effets secondaires:

Les sulfamides ont pour effet secondaire le plus redoutable l'induction de réactions

toxiallergiques (rash cutané, œdème de Quincke, atteinte respiratoire, arthralgie, état confusionnel). Occasionnellement, ils peuvent aussi induire des troubles hématologiques (neutro- ou thrombopénie), digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), neurologiques (asthénie, céphalée), des cristalluries (lorsqu'ils sont éliminés sous forme de métabolites peu solubles), ou encore une hémolyse (chez les patients déficients en glucose-6P-déshydrogénase).

Les diaminopyridines peuvent causer une anémie mégalo-blastique par carence en acide folique, surtout chez les sujets recevant d'autres inhibiteurs de la synthèse d'acide folique (anticancéreux). Cet inconvénient peut être évité par la coadministration d'acide folinique.

Les associations sulfamides - diaminopyridines peuvent favoriser l'hémolyse chez les patients déficients en glucose-6P-déshydrogénase.

VI-8-7- Résistance :

L'acquisition de la résistance peut être liée à un apport plasmidique ou à une mutation chromosomique. Différents mécanismes peuvent être mis en cause : interférence avec les mécanismes de transport (porines), modification d'affinité de la cible, substitution de cible.

VI-9-Fosfomycine :

VI-9-1-Classification :

La fosfomycine a été isolée pour la première fois en 1969 sous le nom de « phosphonomycine » à partir de colonies de *Streptomyces fradiae* provenant d'échantillons de terre prélevés dans la province d'Alicante.

Elle demeure toujours l'unique représentant de sa propre famille.

VI-9-2-Mécanisme d'action :

La fosfomycine est un antibiotique bactéricide qui agit en inhibant la synthèse des précurseurs du peptidoglycane, composant principal de la paroi bactérienne.

La fosfomycine, pour agir, doit pénétrer à l'intérieur de la bactérie en utilisant des systèmes de transport actif dont celui, constitutif, du L-glycérophosphate et celui, inductible, des hexoses phosphates.

VI-9-3-Spectre d'action :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : $S \leq 32$ mg/l et $R > 32$ mg/l.

Tableau N°34 : spectre d'action de la Fosfomycine(Source : Afssaps-2005)

ESPÈCES SENSIBLES	ESPÈCES RÉSISTANTES
Aérobies à Gram positif	Aérobies à Gram positif
Enterococcus faecalis	Corynebacterium
Streptococcus pneumoniae	Enterococcus faecium
Staphylococcus méti-S	Erysipelothrix
Staphylococcus méti-R	Listeria monocytogenes
Aérobies à Gram négatif	Staphylococcus saprophyticus
Citrobacter	Streptococcus
Enterobacter	Aérobies à Gram négatif
Escherichia coli	Acinetobacter
Haemophilus influenzae	Burkholderia cepacia
Klebsiella	Morganella morganii
Neisseria meningitidis	Stenotrophomonas maltophilia
Pasteurella	Vibrio cholerae
Proteus mirabilis	Anaérobies
Proteus vulgaris	Bacteroides
Providencia stuartii	Clostridium
Pseudomonas aeruginosa	Prevotella
Salmonella	Autres
Serratia	Chlamydia
Shigella	Mycoplasma
Anaérobies	
Fusobacterium	

VI-9-4-Pharmacocinétique:

Elle se caractérise par un faible poids moléculaire, un faible taux de liaison aux protéines et une demi-vie de 2 heures.

Sa bonne pénétration oculaire après administration intraveineuse a été démontrée, elle compense l'absence d'alternative à cette voie.

Son utilisation chez l'enfant est possible.

Tableau N°35 : Etudes de pharmacocinétique oculaire de la fosfomycine. Concentrations maximales de fosfomycine obtenues après administrations systémiques chez l'homme.

ATB	Dose	Voie		C H.A	C vitré	Ref
fosfomycine	4g	IV	Homme	14,63		[146]
	4g	IV	Homme	28,3		[147]
	8g			52		
	4g	IV	Homme	18,8	12,5	[148]
	8g	IV	Homme	35-60		[149]

H.A : humeur aqueuse

VI-9-5-Utilisation en ophtalmologie:

Elle peut être proposée dans le traitement préventif ou curatif des endophtalmies.

Schéma thérapeutique: Fosfomycine (FOSFOCYNE®): 100 à 200mg/kg/j en perfusion lente 3*/j.

Il est à noter que la fosfomycine n'est pas encore commercialisée au Maroc.

VI-9-6-Tolérance / Effets secondaires:

La tolérance de la fosfomycine est bonne.

Les effets indésirables rapportés sont des veinites lors des perfusions répétées, et surtout des apports sodés importants (4 g/j lors de la posologie habituelle) pouvant être à l'origine d'œdème chez l'insuffisant cardiaque ou rénal et d'hypokaliémies par excrétion urinaire accrue (risque potentialisé par l'utilisation simultanée de diurétiques ou de digitaliques) nécessitant une surveillance trihebdomadaire des électrolytes.

VI-9-7-Resistance :

La résistance naturelle est liée à l'absence, chez la bactérie, du système de transport

L-glycérophosphate, alors que la résistance acquise est liée à la perte du système de transport inductible du glucose-6-phosphate.

VI-10-Rifamycine :

VI-10-1-Classification :

La rifamycine appartient à la famille des ansamycines. Les autres molécules proches, sont la rifampicine, la rifabutine et la rifapentine.

VI-10-2-Mécanisme d'action :

Inhibition de l'élongation de l'ARNm en bloquant la sous-unité β de l'ARN polymérase ADN dépendante.

VI-10-3-Spectre d'action :

La rifamycine est active par voie locale sur la plupart des bactéries pathogènes à Gram + et Gram -, tels que *Chlamydia trachomatis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pseudomonas* et *Proteus*.

VI-10-4-Pharmacocinétique :

La rifamycine est une molécule de bas poids moléculaire qui pénètre bien dans l'œil.

VI-10-5-Utilisation en ophtalmologie:

La rifamycine est un antibiotique de choix à large spectre très utilisée en ophtalmologie sous forme de collyre ou de pommade pour le traitement des infections superficielles de l'œil. Elle bénéficie de son excellente tolérance et de son efficacité qui souffre peu de résistances.

L'impact de cette utilisation extensive sur l'émergence de résistances de *M. tuberculosis* n'a cependant pas été évalué.

VI-10-6-Tolérance / Effets secondaires:

La tolérance est globalement bonne.

Les Rifamycines par voie orale peuvent être responsables de très rares complications hépatiques.

Aucune toxicité du produit donné par voie topique ophtalmologique n'a été signalée.

VI-10-7-Resistance :

La résistance est la conséquence de la sélection de mutants porteurs de la mutation sur le gène *rpoB* qui code pour la sous-unité b de l'ARN polymérase.

VI-11-Polypeptides :

VI-11-1-Classification :

Cette classe est pourvoyeuse de traitements locaux en ophtalmologie comprenant entre autres :

- Bacitracine
- Polymyxine B
- Polymyxine E ou Colistine

Les polymyxines sont des antibiotiques naturels issus de *Bacillus polymyxa*.

La bacitracine est obtenue à partir de *Bacillus subtilis*.

VI-11-2-Mécanisme d'action :

Ils agissent comme tensio-actifs en désorganisant les lipides membranaires et en fragilisant à l'extrême la paroi et la membrane cellulaire des bactéries exposées. L'effet est bactériostatique ou bactéricide in vivo selon la concentration locale atteinte.

VI-11-3-Spectre d'action :

Ø Exemple : Polymyxine B

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : $S \leq 2 \text{ mg/l}$ et $R > 2 \text{ mg/l}$

Tableau N° 36: spectre d'action de la Polymyxine B (Source : Afssaps-2005)

ESPÈCES SENSIBLES	ESPÈCES RÉSISTANTES
Aérobies à Gram négatif	Aérobies à Gram positif
Acinetobacter	Cocci et bacilles
Aeromonas	Aérobies à Gram négatif
Alcaligenes	Branhamella catarrhalis
Citrobacter freundii	Brucella
Citrobacter koseri	Burkholderia cepacia
Enterobacter	Burkholderia pseudomallei
Escherichia coli	Campylobacter
Klebsiella	Chryseobacterium meningosepticum
Moraxella	Legionella
Pseudomonas aeruginosa	Morganella
Salmonella	Neisseria
Shigella	Proteus
Stenotrophomonas maltophilia	Providencia
	Serratia
	Vibrio cholerae El Tor
	Anaérobies
	Cocci et bacilles
	Autres
	Mycobactéries

VI-11-4-Pharmacocinétique:

Leur pénétration intraoculaire est médiocre, voire nulle pour la polymyxine B (c'est un polypeptide de haut poids moléculaire : environ 1 200 Da).

Leur utilisation en ophtalmologie est ainsi cantonnée à des collyres et pommades.

VI-11-5-Utilisation en ophtalmologie:

Ils sont utilisés essentiellement pour le traitement des infections de la surface oculaire.

La colistine et la polymyxine B sont souvent employées en association sous forme de collyres.

VI-11-6-Tolérance / Effets secondaires: (VIDAL 2010)

L'utilisation de ces molécules par voie topique peut s'accompagner d'effets secondaires, comme :

- Possibilité d'irritation locale transitoire : prurit, gonflement des paupières et érythème conjonctival.
- Risque de réaction d'hypersensibilité cutanéocjonctivale.

VI-11-7-Resistance :

Il s'agit essentiellement d'une résistance naturelle. Les données sur des résistances acquises aux polymyxines sont limitées. Des bactéries à Gram négatif peuvent développer une résistance à la colistine par des mécanismes de mutation ou d'adaptation.

VI-12-Acide fusidique :

VI-12-1-Classification :

Isolé en 1962 à partir de filtrats de culture de *Fusidium coccineum*, il est le seul représentant de la classe des fusidaminés.

C'est un antibiotique de structure stéroïdienne mais dépourvu de tout effet hormonal (la configuration stéréochimique est complètement différente).

VI-12-2-Mécanisme d'action :

Il agit en bloquant la synthèse protéique au moment de la translocation de l'ARN au sein du ribosome.

VI-12-3-Spectre d'action :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : $S \leq 2 \text{ mg/l}$ et $R > 16 \text{ mg/l}$

Tableau N°37 : spectre d'action de l'acide fusidique (Source : Afssaps-2005).

ESPÈCES SENSIBLES	ESPÈCES MODÉRÉMENT SENSIBLES
ESPÈCES SENSIBLES	Aérobies à Gram positif <i>Streptococcus</i>
Aérobies à Gram positif	
<i>Staphylococcus aureus</i>	ESPÈCES RÉSISTANTES
<i>Staphylococcus non aureus</i> 5 - 20 %	Aérobies à Gram négatif
Anaérobies	<i>Acinetobacter</i>
<i>Clostridium difficile</i>	Entérobactéries
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Pseudomonas</i>
<i>Peptostreptococcus</i>	
<i>Propionibacterium acnes</i>	
<i>Mycoplasma hominis</i>	

VI-12-4-Pharmacocinétique :

Ø Voie topique :

L'Acide fusidique est souvent utilisé en application locale sous forme de gel en raison de sa bonne pénétration dans le tissu cornéen et dans l'humeur aqueuse.

Une heure après l'application en topique, les concentrations cornéennes sont retrouvées à des taux thérapeutiques et, au niveau de l'humeur aqueuse, les taux sont satisfaisants à partir de la première heure.

Ø Voie sous-conjonctivale :

La voie sous-conjonctivale à la dose de 100 mg est également très efficace, mais peut entraîner une sévère nécrose conjonctivale et un œdème cornéen [150].

Ø Voie générale :

Après administration orale de 1 500 mg en trois prises, la pénétration intraoculaire est satisfaisante [151].

VI-12-5-Utilisation en ophtalmologie:

Son utilisation se fait sous forme de pommade ophtalmique dans les infections de surface oculaire à Gram +.

La capacité de l'acide fusidique sous forme d'application topique à 1% à stériliser ou à réduire significativement la flore commensale conjonctivale avant chirurgie de la cataracte a été évaluée. Les résultats sont contradictoires allant de l'échec à réduire la flore conjonctivale [152,153] à une réduction de plus de moitié de la flore commensale avec une efficacité comparable à l'ofloxacine.

VI-12-6-Tolérance / Effets secondaires:

Par voie orale, l'acide fusidique entraîne des troubles digestifs (nausées, diarrhées, vomissements) chez environ 10 % des patients.

Lors de l'administration locale de préparations ophtalmiques, il peut y avoir un prurit ou un picotement local.

VI-12-7-Resistance:

La résistance à l'acide fusidique est de deux types, l'un par mutation du gène *fusA*, qui encode pour la cible et l'autre par efflux.

VI-13-Nouvelles molécules :

L'augmentation des résistances bactériennes aux antibiotiques, pousse les chercheurs régulièrement à développer de nouvelles molécules.

Nous donnons quelques exemples de ces nouvelles molécules : une qui a déjà été approuvée en ophtalmologie : c'est la Besifloxacin, une autre pour laquelle plusieurs études de pharmacocinétique oculaire et de tolérance ont été réalisées mais qui n'a pas encore eu l'AMM en ophtalmologie: c'est le Linézolide, d'autres molécules, intéressantes par leurs spectre d'action mais pour lesquelles des études en ophtalmologie sont rares : La Telithromycine, La tigécycline, L'ertapénem, et La daptomycine.

VI-13-1-La Besifloxacin :

a-Classification :

La Besifloxacin est une nouvelle fluoroquinolone récemment approuvée pour le traitement des conjonctivites bactériennes.

b-Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action de la Besifloxacin est similaire à celui des autres fluoroquinolones dans la mesure où elle agit par inhibition de l'ADN gyrase et de la topoisomérase IV jouant un rôle important dans le mécanisme d'enroulement et de déroulement de l'ADN bicaténaire au moment de la réplication.

c-Spectre d'action :

La Besifloxacin est active, *in vitro*, contre les germes les plus fréquemment rencontrés dans les conjonctivites bactériennes y compris ceux les plus résistants aux antibiotiques.[154,155]

d-Pharmacocinétique oculaire :

Il a été démontré chez le lapin, que la Besifloxacin a d'excellentes propriétés pharmacocinétiques oculaires, avec des concentrations conjonctivales dépassant la CMI90 de la plupart des germes impliqués dans les conjonctivites bactériennes. [156,157]

e-Utilisation en ophtalmologie :

Cette nouvelle fluoroquinolone a été récemment approuvée par la « US Food and Drug Administration » pour le traitement de la conjonctivite bactérienne.

L'efficacité de la Besifloxacin 0,6% trois fois par jour pendant 5 jours a été confirmée par deux études multicentriques, randomisées. [158]

IL a été démontré que la Besifloxacin a un effet inhibiteur dose-dépendant de l'IL-1 β et des cytokines dans les monocytes humains, avec une puissance comparable ou meilleure par rapport la moxifloxacin, indiquant ainsi qu'elle pourrait avoir des propriétés anti- inflammatoires. [159]

f-Effets secondaires / tolérance :

La Besifloxacin a une bonne tolérance [158].

Quelques effets secondaires locaux (irritation oculaire) et généraux (céphalées) peuvent être observés. [160]

g-Résistance :

Une double mutation des deux enzymes cibles (l'ADN gyrase et de la topoisomérase IV) est nécessaire pour le développement d'une résistance. Ce qui rend cette molécule intéressante du point de vue pharmacodynamique.

Des résistances ont été observées au laboratoire, concernant l'Escherichia coli, le staphylocoque aureus, et le streptocoque pneumoniae.

VI-13-2-Linézolid :

a-Classification :

Le linézolid est le premier représentant de la classe des oxalodininones, qui est la dernière classe d'antibiotiques à obtenir l'autorisation de mise sur le marché depuis près de deux décennies [161].

L'intérêt du linézolid réside dans le fait qu'il s'agit d'une nouvelle structure chimique parmi les agents antibactériens à usage humain, qu'il est totalement synthétique et que son mécanisme d'action est original.

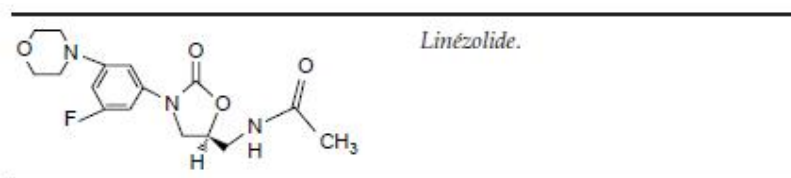


Schéma N°10 : Structure chimique du linézolid

Le linézolide est disponible sous ces présentations :

Tableau N°38 : différentes présentations du linézolide.

DCI	Nom commercial	Voie	Présentation
Linézolide	Zyvoxid	IV	Poche pour Perfusion IV (300ml ; 2mg/ml)
		Orale	Comprimé : 400 mg et 600 mg
			Suspension orale 100mg/5ml

Aucune utilisation du linézolide en collyre n'a été décrite pour l'instant. Des recherches dans ce sens sont en cours de réalisation.

b-Mécanisme d'action :

Les oxazolidinones agissent en inhibant une étape précoce de la synthèse des protéines. Ils se lient à la sous-unité 50S des ribosomes (probablement au même site que les phénicolés et les lincosamides). Leur action est cependant plus précoce: ils empêchent l'approche de la sous-unité 30S et la formation du ribosome 70S.

c-Spectre d'action :

Le spectre d'action du linézolide concerne les bactéries Gram positif.

Quand les autres antibiotiques sont inefficaces contre les Gram positif, le linézolide demeure actif sur *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline ou à l'oxacilline (MRSA) [162], les pneumocoques pénicillino-résistants, les staphylocoques de sensibilité diminuée aux glycopeptides, ou encore les *Enterococcus faecium* et *faecalis* résistants à la vancomycine. [163,164]

De plus, à des concentrations sub-inhibitrices, le linézolide réduit la production de certains facteurs de virulence de *S. aureus* comme les autolysines, la protéine A, les hémolysines ou encore les entérotoxines A et B [165,166].

Les bactéries à Gram-négatif sont intrinsèquement résistantes (elles présentent un mécanisme d'efflux actif pour ces antibiotiques).

La concentration critique permettant d'identifier les espèces sensibles au linézolide est $\leq 2\text{mg/l}$.

On ne dispose que de données limitées suggérant que les staphylocoques et les entérocoques, dont la concentration minimale inhibitrice pour le linézolide est de 4 mg/l, peuvent être éradiqués avec succès.

Toutes les espèces dont la concentration minimale inhibitrice est 8 mg/l (i.e. > 4 mg/l) de linézolide devront être considérées comme résistantes.

Tableau N°39 : spectre d'action du linézolide (Source : Afssaps-2005)

ESPÈCES SENSIBLES	ESPÈCES RÉSISTANTES
Aérobies à Gram positif :	<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Neisseria sp</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	Enterobacteriaceae
Staphylocoques à coagulase négative	<i>Pseudomonas sp</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
Streptocoques du groupe C	
Streptocoques du groupe G	
Anaérobies à Gram positif :	
<i>Clostridium perfringens</i>	
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	
<i>Peptostreptococcus sp</i>	

d-Pharmacocinétique :

Quelques données seulement sont disponibles, en matière de pharmacocinétique oculaire du linézolide. Elles sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Tableau N°40 : récapitulatif des principales études de pharmacocinétique oculaire du linézolide chez l'homme

Linézolide	Nombre d'individus	Délai	Concentration Sérum	C H.A mg/l	C vitré mg/l	Ref
Perfusion de 600 mg IV	21	1h après la perfusion	11,48	4.94		[167]
Groupe 1 : 1cp de 600 mg per os	29	Moins de 2h après la prise	5.0+/-3.3	0.77+/-0.6	0.3+/-0.3	[168]
		Plus de 2h après la prise	7.6+/-2.7	3.8+/-1.2	2.3+/-1.4	
Groupe 2 : 2cp de 600 mg per os		2 cp 12 heures avant la chirurgie	10.3+/-4.1	6.6+/-2.7	5.7+/-2.7	
1cp de 600 mg per os	12	Moins de 77 min après la prise			0.06	[169]
		Plus de 77 min après la prise			1.25	
1cp de 600 mg per os	17	1-3h après		1,9	1,78	[170]
		3-6h après		4,98	3,29	
		6-9h après		3,39	3,74	
		9-12h après		2,82	3,69	
		+de 12h(n=1)		3,58	4,65	

e-Utilisation en ophtalmologie :

Le linézolide ne disposant pas de l'AMM en ophtalmologie, mais par son spectre antibactérien intéressant (bactéries Gram +) et par sa bonne pharmacocinétique oculaire, il pourrait représenter une avancée importante dans le traitement des infections oculaires graves.

Les voies de recherche sont en cours, et celles-ci concernant aussi bien la voie systémique que les voies topique et intravitréenne.

f-Effets secondaires / tolérance :

Les effets secondaires sont essentiellement dominés par les atteintes hématologiques (anémie, pancytopénies,.....)

D'autres complications peuvent survenir (Neuropathies périphériques et optiques, atteintes hépatiques, acidoses métaboliques ;....)

Selon les données françaises de pharmacovigilance, la tolérance du linézolide est satisfaisante.

g-Résistance :

Etant donné que l'introduction de ces antibiotiques en pratique clinique est très récente, il n'y a pas encore de données précises concernant la résistance.

Cependant, des mutants résistants ont déjà pu être isolés au laboratoire. Ils présentent une altération de l'ARN ribosomal 23S.

Il n'y a pas encore de données concernant des résistances croisées éventuelles avec les autres inhibiteurs de la synthèse protéique.

Le programme de surveillance de l'émergence de résistance au linézolide (Zyvox Annual Appraisal of Potency and Spectrum Program) [171] après cinq ans de surveillance de bactéries gram positif en Europe, Asie, Australie et Amérique du sud, a porté sur 4216 souches (Staphylococcus aureus (54%), staphylocoque à coagulase

négative (14,6%), entérocoques (10%), *Streptococcus pneumoniae* (9,4%), viridans (5%), et β -hémolytique (7%).

Les CMI₅₀ et CMI₉₀ du linézolide pour *S. aureus* étaient toutes les deux de 2 $\mu\text{g/mL}$, et de 1 $\mu\text{g/mL}$ pour les staphylocoques à coagulase négative.

Plus de 99% des entérocoques étaient sensibles au linézolide avec une CMI₅₀ de 1 $\mu\text{g/mL}$. Deux souches d'entérocoque (Allemagne et Chine) et 3 souches de staphylocoques coagulase négative (Brésil, Italie) étaient résistantes au linézolide.

Un seul entérocoque présentait une mutation documenté.

VI-13-3-Telithromycine[172]:

La télithromycine (Ketek®), premier représentant de la classe des kétolides, est proche des macrolides.

Le spectre bactérien est proche de ces derniers avec une efficacité conservée sur les pneumocoques, y compris ceux résistants à la Pénicilline ou aux macrolides.

À la posologie de deux gélules de 400 mg en une prise par jour, la télithromycine est indiquée dans les exacerbations aiguës des bronchites chroniques, les pneumonies de gravité légère et les sinusites aiguës maxillaires.

VI-13-4-La tigécycline[172]:

La tigécycline (Tygacil®) : antibiotique à large spectre (Gram positif et négatif), premier représentant de la classe des glycylicyclines, une nouvelle tétracycline recommandée dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous et des infections digestives telles que les péritonites postopératoires.

Les pneumopathies nosocomiales seraient des indications intéressantes, mais l'activité insuffisante sur le bacille pyocyanique en limite l'intérêt.

Antibiotique bactériostatique, son activité dans les infections graves en réanimation n'est pas validée.

Seule la voie intraveineuse est disponible. La posologie est de 50 mg, deux fois par jour, après une dose de charge de 100 mg.

VI-13-5-L'ertapénem [172]:

L'ertapénem (Invanz®) est après l'imipénem (Tienam®), le deuxième représentant de la classe des carbapénems actifs sur les cocci à Gram positif, exceptés les staphylocoques méti-R et les entérocoques, sur les bacilles à Gram négatif sauf Pseudomonas et Acinetobacter.

Son intérêt réside aussi dans son efficacité sur les bacilles à Gram négatif, sécréteurs de Bêtalactamases à spectre élargi (BLSE).

L'ertapénem est recommandé dans le traitement des infections intra-abdominales et gynécologiques, des pneumonies communautaires et des infections de la peau et des tissus mous du pied chez le diabétique.

La posologie est de 1 g par voie intraveineuse en une seule injection.

VI-13-6-La daptomycine [172]:

La daptomycine (Cubicin®) est le premier représentant d'une nouvelle classe thérapeutique, les lipopeptides, proche des glycopeptides (Vancomycine®, teicoplanine).

Exclusivement actif sur les cocci à Gram positif, son utilisation est actuellement limitée aux endocardites du cœur droit chez le toxicomane et les bactériémies à MRSA (staphylocoque aureus résistant à la méthicilline) sur cathéter.

À la posologie de 4 à 6 mg/kg par jour par voie intraveineuse en une injection, son utilisation reste encore limitée.

VII-Principales indications de l'antibiothérapie en ophtalmologie :

VII-1-Conjonctivites bactériennes :

Parmi les conjonctivites, seules les conjonctivites bactériennes justifient un traitement par antibiotique. Sont donc exclues d'emblée les conjonctivites d'autre origine (virale, toxique, allergique, trophiques, liées à une maladie immunitaire ou à une insuffisance lacrymale).

Le caractère bactérien d'une conjonctivite est signé par la présence de sécrétions purulentes, et les critères de sévérité d'une conjonctivite bactérienne sont:

- sécrétions purulentes importantes ;
- chémosis (œdème de la conjonctive) ;
- œdème palpébral ;
- larmolement important ;
- baisse de l'acuité visuelle, même modérée ;
- photophobie ;
- non-réponse au traitement médical.

Faut-il utiliser un antibiotique ??

La réponse à la question du traitement antibiotique dans les conjonctivites bactériennes a été abordée dans une métaanalyse Cochrane de niveau 1 en 2001 [173].

La question était de savoir si un traitement antibiotique était justifié dans les conjonctivites bactériennes aiguës (< 4 semaines).

La métaanalyse indique que la conjonctivite bactérienne aiguë guérit sous placebo, mais que le traitement antibiotique entraîne une rémission clinique plus rapide.

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.

Comment traiter ???

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.

Quel antibiotique choisir ???

Tous les antibiotiques commercialisés ont globalement la même efficacité.

Il existe une abondante littérature, dans laquelle deux, parfois trois molécules ont été comparées dans des groupes de patients précis.

La plupart des études montrent une efficacité équivalente des antibiotiques dans le traitement des conjonctivites bactériennes.

Les antibiotiques topiques indiqués dans les conjonctivites bactériennes comprennent les aminoglycosides (par exemple, la gentamicine et la tobramycine), les associations à base de polymyxine (par exemple, sulfate de polymyxine B et triméthoprime), les cyclines, l'azithromycine.

Les Quinolones (par exemple, la ciprofloxacine, la lévofloxacine, l'ofloxacine, la moxifloxacine, et gatifloxacine), sont réservées aux conjonctivites sévères (pour des raisons d'écologie microbienne).

Le chloramphénicol doit être réservé aux cas où les autres antibiotiques ne peuvent être utilisés (pour des raisons de toxicité potentielle) [174,175,176] .

VII-2-Kératites bactériennes :

C'est une infection oculaire potentiellement dévastatrice qui se produit lorsque la barrière épithéliale cornéenne est compromise en raison d'une blessure ou d'un traumatisme, menant à l'ulcération et à l'infiltration de la cornée par des cellules inflammatoires.

L'avènement d'antibiotiques avec une bonne pénétration intracornéenne a permis le traitement topique de certaines kératites bactériennes avec des collyres du commerce.

Dans ses recommandations en 2004, l'Afssaps a défini, parmi les kératites bactériennes, trois entités cliniques, quel que soit le germe incriminé [174] :

- kératite bactérienne simple : il existe un simple œdème cornéen ou une kératite ponctuée ;
- ulcère de cornée : il existe un défaut épithélial visible après instillation de fluorescéine ;
- abcès de cornée : il existe une infiltration blanchâtre du stroma cornéen.

Le texte de l'Afssaps définit également quatre critères de sévérité des kératites bactériennes :

- abcès de taille supérieure à 3 mm de diamètre ;
- abcès à moins de 3 mm de l'axe optique ;
- infiltration stromale ;
- aggravation

Le traitement antibiotique des kératites bactériennes doit être adapté au germe suspecté.

Par exemple, les kératites de l'enfant sont plus volontiers dues aux germes du tractus ORL, en particulier les streptocoques et les *Haemophilus influenzae*.

Les kératites du porteur de lentilles de contact sont plus souvent dues à des bacilles à Gram négatif, y compris *Pseudomonas aeruginosa*.

L'antibiothérapie prédictive est ensuite ajustée en fonction de la sensibilité aux antibiotiques des germes isolés.

Les recommandations de l'Afssaps proposent une attitude selon la gravité [174] :

« En l'absence de critères de sévérité ou de facteurs de risque, la kératite bactérienne peut être traitée en ambulatoire avec un traitement antibiotique en mono- ou bithérapie. Actuellement, seule l'activité de la ciprofloxacine est bien documentée dans les formes sévères comme l'abcès de cornée. En présence de critères de sévérité, ou en cas d'échec du traitement après 24 heures, un prélèvement pour examen microbiologique est effectué, et il convient d'hospitaliser le patient pour un traitement à fortes doses sous surveillance, impliquant ou non des collyres fortifiés»

Quel antibiotique choisir ???

Les études comparant plusieurs molécules dans le traitement des kératites bactériennes sont peu nombreuses, Il ressort toutefois de l'analyse de la littérature que seules les quinolones ont fait la preuve clinique de leur efficacité pour traiter les abcès bactériens.

En France, et après analyse de la littérature, l'Afssaps a proposé en 2004 l'attitude suivante [174] : « La ciprofloxacine convient pour traiter les abcès, les ulcères et les kératites simples. Aminosides, norfloxacine, ofloxacine, bacitracine, et rifamycine conviennent pour les ulcères et kératites simples. Les tétracyclines et le chloramphénicol conviennent pour traiter les kératites simples. »

Aux états unis l'attitude actuelle est la suivante :

L'émergence de nouvelles résistances des bactéries Gram-positives, a fait que les nouvelles fluoroquinolones sont de plus en plus recommandées pour le traitement initial de la kératite bactérienne pour éviter la progression de l'infection oculaire à une perforation de la cornée, endophtalmie, et même la perte de l'œil [177].

La ciprofloxacine, l'ofloxacine, la lévofloxacine sont indiqués pour le traitement de l'ulcère de cornée; [178,179]

Les quinolones et en particulier la ciprofloxacine sont les seules molécules ayant pour l'instant réussi à faire la preuve de leur efficacité dans les abcès de cornée [180]

Les fluoroquinolones restent le traitement de choix, si l'infection est associée au port de lentilles de contact [181].

Place des collyres fortifiés ???

Avec L'avènement des nouvelles quinolones, on avait cru un temps, qu'ils pourraient supplanter l'utilisation des collyres fortifiés. Néanmoins deux considérations peuvent nuancer ce constat et font que le traitement par collyres fortifiés reste indiqué dans de grands nombres de cas.

Premièrement, lorsqu'on apporte en collyre une dose élevée d'antibiotique, la concentration au coeur de l'abcès peut se révéler supérieure à la CMI du germe en cause alors que l'antibiogramme montrait une souche a priori résistante ou intermédiaire. Cela a été démontré pour les aminosides par exemple.

Deuxièmement, il est illusoire de croire qu'une seule classe thérapeutique permet de faire face à toutes les situations. Le fait de disposer d'un choix thérapeutique large permet de cibler d'emblée le germe en cause, plutôt que de risquer un échec thérapeutique (par exemple : kératite à *Pseudomonas* résistant à la ciprofloxacine, traitée par une association céfazoline/ amikacine fortifiée).

Le Tableau suivant donne une idée sur plusieurs préparations possibles [182].

Tableau N°41 : Préparation des collyres fortifiés [182].

Antibiotiques	Quantité totale	Volume de dilution	Volume final	Concentration finale	Durée de vie
Amikacine	1 g/4 ml injectable	16 ml	20 ml	50 mg/ml	30 jours
Ampicilline	250 mg	5 ml	5 ml	50 mg/ml	4 heures
Bacitracine	50 000 U	5 ml	5 ml	10 000 U/ml	7 jours
Carbenicilline	1 g	10 ml	10 ml	100 mg/ml	3 jours
Céfamandole	500 mg	10 ml	10 ml	50 mg/ml	4 jours
Céfazoline	500 mg	10 ml	10 ml	50 mg/ml	4 jours
Ceftazidime	500 mg	10 ml	10 ml	50 mg/ml	4 jours
Clindamycine	150 mg/ml injectable	9 ml	10 ml	15 mg/ml	-
Gentamicine	80 mg/2 ml injectable	5 ml	7 ml	13,6 mg/ml	30 jours
Méticilline	1g	20 ml	20 ml	50 mg/ml	4 jours
Moxalactame	1 g	20 ml	20 ml	50 mg/ml	4 jours
Pénicilline G	1 mU	10 ml	10 ml	100 000 U/ml	30 jours
Polymyxine B	500 000 U	10 ml	10 ml	50 000 U/ml	3 jours
Tobramycine	80 mg/2 ml injectable	2 ml	4 ml	20 mg/ml	30 jours
Vancomycine	500 mg ou 5 ml de 50 mg/ml	10 ml	10 ml	50 mg/ml	4 jours
		5 ml	10 ml	25 mg/ml	

U : unités.

VII-3-L'endophtalmie bactérienne aigue

Les endophtalmies sont des infections intraoculaires profondes qui peuvent mettre sérieusement en jeu l'avenir fonctionnel et anatomique des yeux de nos patients.

Si les circonstances de survenue sont diverses, c'est bien la chirurgie de la cataracte qui par son volume dans le monde en est la plus grande pourvoyeuse.

Des progrès majeurs ont déjà été réalisés pour la prévention et le traitement des endophtalmies.

Cependant c'est grâce à l'attention de tous les professionnels impliqués dans la chaîne de la chirurgie oculaire (personnels non médicaux, soignants, chirurgiens, anesthésistes) que des yeux pourront être sauvés de cette affection cécitante.

Le traitement de l'endophtalmie comprend deux volets, le traitement préventif et le traitement curatif.

VII-3-1-Traitement préventif des endophtalmies :

L'antibioprophylaxie consiste à donner un antibiotique en préopératoire, de façon à disposer, au moment de l'incision, d'une dose efficace d'antibiotique à l'intérieur de l'oeil.

Elle fait actuellement l'objet de nombreuses discussions sur ses indications et ses modalités d'application.

L'antibioprophylaxie ne se conçoit que comme traitement complémentaire, qui ne saurait en aucun cas se substituer à une préparation stricte du patient avant l'intervention.

La préparation du site opératoire fait depuis de nombreuses années l'objet d'un large consensus international [183] :

- lavage du patient à la douche bétadinée la veille et le matin de l'intervention;

- trois désinfections de surface par povidone iodée (Bétadine®), respectivement lors de l'arrivée du patient dans le service, après l'anesthésie, et avant l'installation du champ opératoire.

Trois modalités d'antibioprophylaxie sont possibles :

VII-3-1-1-Voie topique :

a-Action sur la flore conjonctivale :

Lorsqu'un antibiotique topique est administré en préopératoire, la flore conjonctivale diminue, mais elle est modifiée.

Par exemple, Bialasiewicz et al. ont traité 313 patients asymptomatiques par tobramycine, et décrivent 78 % à 90 % d'élimination de bactéries chez les patients préalablement positifs, mais également 3 % à 13 % d'apparition de nouvelles bactéries [184].

b-Action sur la décontamination de l'humeur aqueuse :

Plusieurs études n'ont montré aucune efficacité de l'antibiotique topique pour réduire le taux de contaminations de la chambre antérieure en fin d'intervention de cataracte [174,123]

Dans l'étude de 80 patients par Chitkara et al., il n'y avait pas de différence significative entre le groupe d'opérés de la cataracte traité par norfloxacine topique et le groupe non traité [124].

c-Quel bénéfice dans la prévention de l'endophtalmie???

Le rôle préventif sur l'endophtalmie de l'antibioprophylaxie topique n'est pas clairement démontré.

Ainsi dans une étude rétrospective portant sur 30840 procédures de cataracte, Bohigian et al n'ont pas retrouvé de baisse significative de l'incidence d'endophtalmies postopératoire. [185].

L'étude ESCRS (European Society of Cataract and Refractive Surgeons) publiée en 2007 a également déçu les espoirs d'efficacité de l'antibioprophylaxie préopératoire en collyre : 16 603 patients ont été retenus dans l'analyse en intention de traiter.

Parmi eux, on a déploré huit endophtalmies prouvées chez 8 101 patients traités en préopératoire par lévofloxacine collyre, et 12 endophtalmies prouvées chez 8 110 patients non traités [186].

d-Recommandations :

L'antibioprophylaxie fait l'objet d'un groupe de travail à l'Afssaps.

Selon les conclusions du groupe : «l'antibioprophylaxie topique n'agit que comme désinfection de surface. Elle diminue la contamination du cul-de-sac, mais ne le stérilise pas. Elle ne permet pas d'éviter la contamination de la chambre antérieure. Elle doit être utilisée avec des molécules qui pénètrent la chambre antérieure et avec une posologie adaptée. Il n'y a pas de preuve scientifique d'un apport supplémentaire de l'antibiothérapie topique ».

Concernant la prescription postopératoire, l'Afssaps conclut cependant : « Dans toute chirurgie à globe ouvert, compte tenu de la présence d'une incision et d'un traitement corticoïde, l'administration d'un collyre antibiotique en postopératoire est recommandée, afin de réduire la charge bactérienne de la surface oculaire en postopératoire et de protéger de l'infection résultant de la contamination postopératoire. »

VII-3-1-2-Voie générale :

L'administration d'une monothérapie anti-staphylococcique à bonne pénétration intraoculaire, et à bonne biodisponibilité par voie orale en monoprise, compte-tenu de la brièveté des hospitalisations actuelles a été proposée pour prévenir l'endophtalmie bactérienne aiguë postopératoire.

Ainsi, l'administration d'une fluoroquinolone, deux heures avant l'intervention avec ou sans prises 12 et 24 heures plus tard est de pratique courante.

Dans les critères de choix d'une fluoroquinolone on retiendra la demi-vie du produit, son pic de concentration dans l'humeur aqueuse et sa durée de persistance dans les milieux oculaires.

Il est donc tentant de proposer les molécules les plus récentes et souvent les plus puissantes dans un but d'antibioprophylaxie.

VII-3-1-3-Voie intracaméculaire :

Le céfuroxime en chambre antérieure injecté en fin d'intervention de chirurgie de la cataracte apparaît comme une solution à bon rapport bénéfice-risque car son efficacité a été démontrée dans la seule grande étude prospective randomisée réalisée [111], confirmant les données rétrospectives suédoises à grande échelle [187].

VII-3-2-Traitement curatif des endophtalmies :

Le traitement est basé essentiellement sur les injections intravitréennes, mais les autres voies (systémique, topique) sont de mise aussi.

La rapidité de mise en œuvre de ce traitement garantit au patient ses meilleures chances de récupération. [188].

VII-3-2-1-Traitement de base : Injections intravitréennes.

Sous anesthésie locorégionale ou sous simple anesthésie topique après antiseptie soigneuse, les injections sont réalisées à la pars plana en transconjonctival avec une aiguille 30 G montée sur une seringue à tuberculine sous un volume final de

0,1 ml ou de 0,05 ml, une aiguille et une seringue différente pour chaque produit, pour éviter des problèmes de précipitation dans la seringue [189].

Ces injections sont souvent répétées toutes les 48 heures et il est rare de dépasser trois injections [190].

La vancomycine à la dose de 1 mg est le produit de référence sur les germes à Gram positif. La ceftazidime (Fortum®), active contre les germes à Gram négatif à la dose de 2,25 mg a remplacé les aminosides [134].

VII-3-2-2-Traitement adjuvant :

a-Voie systémique :

En se reportant à l'étude de la sensibilité aux fluoroquinolones des bactéries isolées lors de l'EVS (endophthalmitis vitrectomy study) [36], il apparaît que 77,9 % des *Staphylococcus epidermidis* et 81,3 % des *Staphylococcus aureus* sont sensibles à la ciprofloxacine.

De plus, comme l'ont montré les études de pharmacocinétique, la voie systémique, après administration de doses répétées de fluoroquinolones, permet d'atteindre des concentrations d'antibiotique supérieures aux CMI₉₀ de la plupart des bactéries responsables d'endophtalmies bactériennes.

En partant de ce constat, les fluoroquinolones sont utilisées par voie systémique dans les infections profondes de l'oeil.

Les fluoroquinolones sont associées à l'imipénem, à la pipéracilline, à la fosfomycine, ou à la ceftazidime.

b-Voie topique :

Les antibiotiques fortifiés sont capables de donner de bonnes concentrations en chambre antérieure.

Les antibiotiques habituellement prescrits sont la vancomycine pour son excellente activité sur les Gram positif à la concentration de 50 mg/ml et la ceftazidime active sur les Gram négatif, à la concentration de 20 mg/ml.

VII-3-2-3-Place des corticoïdes ??

Les travaux expérimentaux chez l'animal ont montré l'intérêt des corticoïdes dans les endophtalmies mais chez l'homme les données sont contradictoires, les corticoïdes étant favorables pour les uns [191,192], délétères pour certains auteurs [193] et sans effet pour les autres [194].

Les voies d'administration sont variées ; topique, en injection sous-conjonctivale ou rétrobulbaire ou sous-ténonienne, en injection intravitréenne (400 µg), et par voie systémique.

VII-3-2-4-Place de la vitrectomie ??

Elle est réalisée d'emblée si l'acuité visuelle est réduite à des perceptions lumineuses. Elle permet d'obtenir un échantillon vitréen pour les cultures bactériologiques et elle supprime le cloisonnement de certains abcès vitréens permettant ainsi la meilleure distribution des antibiotiques.

VII-3-2-5-En pratique ??

Nous présentons ici un exemple de traitement d'endophtalmies post opératoires

Tableau N°41 : traitement de l'endophtalmie aigue postopératoire d'après Sunaric-Megevand [195].

Acuité visuelle réduite aux perceptions lumineuses	
Vitrectomie et prélèvements endoculaires	
Injections intravitréennes :	
- vancomycine : 1 mg	
- ceftazidime : 2 mg	
- dexaméthasone : 400 µg à discuter	
Antibiotiques fortifiés :	
- vancomycine : 50 mg/ml	
- ceftazidime : 20 mg/ml	
Antibiotiques systémiques à discuter	
- ciprofloxacine ou lévofloxacine : 500 mg per os 2 fois par jour	
- imipénem : 500 mg i.v. x 3	
Évolution favorable	Évolution défavorable
Corticoïdes :	Réinjections intravitréennes (éventuellement ajustées à l'antibiogramme)
- sous-conjonctivaux	Nouvelle vitrectomie à discuter
- locaux	Antibiotiques fortifiés
Relais des antibiotiques fortifiés :	Corticoïdes
- tobramycine x 6	Antibiotiques systémiques
Antibiotiques systémiques 5-7 jours à discuter	

I.V. : par voie intraveineuse

Conclusion

Du fait des particularités anatomiques de l'œil, de l'abondance de molécules disponibles et de la variété des pathologies et de situations rencontrées, le choix d'un antibiotique en ophtalmologie constitue une tâche complexe.

L'efficacité des antibiotiques aujourd'hui employés en ophtalmologie est dans l'ensemble bien établie.

Cependant, l'émergence de résistances à ces antibiotiques se produit à une vitesse insoupçonnée et fait craindre des difficultés thérapeutiques majeures à surmonter dans les décennies à venir.

Les stratégies visant à prévenir ou retarder le développement de la résistance aux antibiotiques des germes pathogènes oculaires comprennent la prescription des antibiotiques que lorsque c'est nécessaire et l'utilisation des données de l'antibiogramme quand c'est possible.

Cette prévention nécessite une coopération entre patients, médecins, microbiologistes, et l'industrie pharmaceutique, afin de garder les antibiotiques actuels en vigueur pour une période plus longue et de développer de nouveaux antibiotiques.

Résumé

Les infections oculaires peuvent causer des dommages aux structures de l'oeil et peuvent conduire à la perte de la vision. Ces infections nécessitant l'utilisation d'antibiotiques, sont variables regroupant, entre autres les conjonctivites bactériennes, les kératites et les endophtalmies post opératoires.

L'utilisation efficace des antibiotiques pour traiter ces infections bactériennes nécessite la compréhension de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie des molécules utilisées ainsi que la connaissance des différents germes en cause. La pharmacocinétique oculaire de ces antibiotiques est complexe du fait des particularités anatomiques de l'œil comme l'existence de barrières hémato-oculaires, ainsi que de la multitude des voies d'administration disponibles (administration orale, intraveineuse, intravitréenne, topique, peribulbaire, intracaméculaire, sous conjonctivale)

Plusieurs familles d'antibiotiques sont disponibles pour chacune des infections oculaires; les unes sont anciennes, d'autres sont nouvelles ou en cours de validation avec des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques optimisées, une faible toxicité, et une bonne efficacité.

Néanmoins l'utilisation croissante de ces antibiotiques en ophtalmologie s'est accompagnée au cours de ces dernières années d'une augmentation simultanée et continue des résistances bactériennes à différentes familles d'antibiotiques comme ce qui a été décrit pour les fluoroquinolones.

Dans cette revue de littérature nous avons détaillé les différents aspects de la majorité des familles d'antibiotiques en décrivant les nouvelles molécules destinées à une utilisation ophtalmique telle que la bésifloxacin, le Linozolid ...etc

Enfin nous avons donné un aperçu sur la flore bactérienne isolée à partir de prélèvements oculaires au CHU Ibn Rochd de Casablanca ainsi que son état de sensibilité vis-à-vis de différents antibiotiques couramment prescrits par les ophtalmologistes.

SUMMARY

The ocular infections may cause damages to the eye and may lead to the loss of the vision, these infections, which require the use of antibiotics, and assemble the bacterial conjunctivitis, the keratitis and the postoperative endophthalmitis....

The effective use of the antibiotics to treat these bacterial infections requires the understanding of the pharmacokinetics and the pharmacodynamic of the molecule used as well as the knowledge of the various causal germs. The ocular pharmacokinetics of these antibiotics is complex because of the anatomic features of the eye as the existence of hemato-ocular barriers as well as the huge number of route administration available (mouth, intravenous, intra vitreal, topic, peribulbar, intra camerular and sub conjunctival route...)

Several families of antibiotics are available for each one of the ocular infections, the ones are ancient, the others are new or being validated with optimised pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, a slight toxicity and a good effectiveness.

However, during the last years, the increasing use of these antibiotics in the domain of the ophthalmology is accompanied with simultaneous and continuous increasing of the bacterial resistances of the various families of antibiotics as this has been described for the fluoroquinolones.

In this review of the literature, we specified the various aspects of the majority of the families of antibiotics by the description of the new molecules intended for an ophthalmic use as the Besifloxacin, the Linoxolide....

Finally, we made a general idea about the isolate bacterial flora from the ocular samples of the UHC Ibn Rochd of Casablanca as well as its state of sensitiveness in relation to the various antibiotics that are usually described by the ophthalmologists.

ملخص

إن التعففات العينية يمكن أن تتسبب في أضرار للعين ويمكن أن تؤدي إلى فقدان البصر، هذه الآفات التي تتطلب استعمال المضادات الحيوية، متنوعة وتشمل التهابات الملتحمة الجرثومي، التهابات القرنية أو التهابات باطن العين بعد العملية الجراحية.

إن الإستعمال الفعال للمضادات الحيوية لعلاج هذه الآفات الجرثومية يتطلب فهما لحرائك الدواء والتأثيرات الدوائية للجزيئات المستعملة وكذا معرفة مختلف الجراثيم المسببة. إن حرائك أدوية العين المرتبطة بهذه المضادات الحيوية معقدة بسبب الخصائص التشريحية للعين مثل وجود حواجز دموية عينية ، وكذا تعدد طرق أخذ الدواء المتاحة (تناول الدواء عن طريق الفم، عن طريق الوريد، من داخل القرنية، بموضع الآفة، حول البصلة، داخل غرفة العين، تحت الملتحمة...).

هناك عدة فصائل المضادات الحيوية متوفرة لكل آفة بالعين، بعضها قديم والبعض الآخر في طريق التصديق مع خصائص حرائك الدواء وديناميات الدواء المتجدد الفعالية، تسمح قليل جدا، وفعالية جيدة.

مع ذلك، فإن الإستعمال المتزايد لهذه المضادات الحيوية في مجال أمراض العيون صاحبه خلال السنوات الأخيرة تزايدا آليا ومستمرًا للمقاومات الجرثومية لمختلف فصائل المضادات الحيوية كمثل ما سبق وصفه بالفليوروكنولون.

في مراجعة النصوص هذه قمنا بتحليل مختلف مظاهر أغلبية فصائل المضادات الحيوية مع وصف الجزيئات الجديدة الموجهة للاستعمال في مجال طب العيون مثل البزيفلوكاسين و اللينوزوليد.

أخيرا استعرضنا لمحة مختصرة حول النبيت الجرثومي المنعزل انطلاقا من عينات عينية بالمركز الإستشفائي الجامعي ابن رشد بالدار البيضاء وكذا تحسها لمختلف المضادات الحيوية التي يصفها عادة أطباء العيون.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Cochereau-Massin I. Fluoroquinolones et endophtalmies bactériennes expérimentales [thèse]. Paris VII, 1992 : 1-34
- [2] Robinson JC. Ocular anatomy and physiology relevant to ocular drug delivery. Ophthalmic drug delivery systems. New York : Edition Mitra AK, 1993 : 29-57
- [3] Zech JC. Physiopathologie de l'épithélium pigmentaire rétinien [thèse]. Université Lyon I, 1999 : 1-123
- [4] Adenis JP, Franco JL. Pénétration intraoculaire des antibiotiques. J Fr Ophtalmol 1987 ; 10 : 789-797
- [5] Maurice DM, Mishima S. Ocular pharmacokinetics. Pharmacology of the eye. Berlin Heidelberg : Edition ML Sears, Springer-Verlag, 1984 : 1-116
- [6] Rigal D. L'épithélium cornéen. Rapport de la Société française d'ophtalmologie. Paris : Masson, 1993 : 1-493
- [7]Teichrnarm KD. Intravitreal injections: does globe size matter? I Cataract Refract Surg. Oct 2002;28(10).1886-1889.
- [8] Pavan-LangstonD.Manualof ocular diagnosis andtherapy [3rd ed].Boston: Edition LittleBrownandCompany,1991: 1-494
- [9] Nehme S, Trouvé O, Renard G. La gentamicine en ophtalmologie. J Fr Ophtalmol 1980 ; 3 : 595-605
- [10] Pavan-Langston D, Dunkel EC. Handbook of ocular drug therapy and ocular side effects of systemic drugs [1st ed]. Boston : Edition Little, Brown and Company, 1991 : 1-464

- [11] Records RE. Gentamicin in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 1976 ; 21 : 49-58
- [12] Adenis JP, Denis F, Bron A, Colin J, Franco JL, Mounier M. Infections et inflammations du segment antérieur de l'oeil. Paris : Éditions médicales MSD, 1989 : 1-283
- [13] Barza M. Factors affecting the intraocular penetration of antibiotics. *Scand J Infect Dis* 1978 ; 14 (suppl) : 151-159
- [14] Site Web: www.microbes-edu.org/
- [15] Syllabus national belge de Pharmacologie - Pharmacologie et Pharmacothérapie anti-infectieuse
- [16] Garcher C, Bron A. Traitement des conjonctivites. *Encycl Méd Chir (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Ophtalmologie*, 21-130-F-10, 1994 : 1-9
- [17] Dezard X. Thèse de Médecine, Paris, 1989
- [18] Liotet S, Rouchy JP Etude bactériologique de 2 000 conjonctivites. *Arch Ophthalmol* 1971 ; 31 : 887-894
- [19] WEISS A, Brinser JH, Nazar Stewart V. *J Paediate* 1993 ; 122 : 10-14
- [20] 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.
- [21] Schaefer F, Bruttin O, Zografos L, Guex-Crosier Y. Bacterial keratitis: a prospective clinical and microbiological study. *Br J Ophthalmol* 2001;85:842-7.
- [22] Bourcier T, Chatel M.-A., Chaumeil C., Borderie V., Laroche L. Kératites bactériennes. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), 2007.
- [23] Speaker MG, Milch FA, Shah MK, Eisner W, Kreiswirth BN. Role of external bacterial flora in the pathogenesis of acute postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology* 1991;98:639-50.

- [24] Chiquet C, Lina G, Benito Y, Cornut PL, Etienne J, Romanet JP, et al. Polymerase chain reaction identification in aqueous humor of patients with postoperative endophthalmitis. *J Cataract Refract Surg* 2007;33: 635-41.
- [25] Ng JQ, Morlet N, Pearman JW, Constable IJ, McAllister IL, Kennedy CJ, et al. Management and outcomes of postoperative endophthalmitis since the endophthalmitis vitrectomy study: the Endophthalmitis Population Study of Western Australia (EPSWA)'s fifth report. *Ophthalmology* 2005;112:1199-206.
- [26] Han DP, Wisniewski SR, Kelsey SF, Doft BH, Barza M, Pavan PR. Microbiologic yields and complication rates of vitreous needle aspiration versus mechanized vitreous biopsy in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Retina* 1999;19:98-102.
- [27] KunimotoDY, DasT, Sharma S, Jalali S, MajjiAB, Gopinathan U, et al. Microbiologic spectrum and susceptibility of isolates: part I. Postoperative endophthalmitis. Endophthalmitis Research Group. *Am J Ophthalmol* 1999;128:240-2.
- [28] FischA, SalvanetA, Prazuck T, Forestier F, Gerbaud L, Coscas G, et al. Epidemiology of infective endophthalmitis in France. The French Collaborative Study Group on Endophthalmitis. *Lancet* 1991;338: 1373-6.
- [29] Chiquet C, Pechinot A, Creuzot-Garcher C, Benito Y, Croize J, Boisset S, et al. Acute postoperative endophthalmitis caused by *Staphylococcus lugdunensis*. *J Clin Microbiol* 2007;45:1673-8.
- [30] Knauf HP, Silvany R, Southern Jr. PM, Risser RC, Wilson SE. Susceptibility of corneal and conjunctival pathogens to ciprofloxacin. *Cornea* 1996;15:66-71.
- [31] Goldstein MH, Kowalski RP, Gordon YJ. Emerging fluoroquinolone resistance in bacterial keratitis: a 5-year review. *Ophthalmology* 1999; 106:1313-8.

- [32] Kunimoto DY, Sharma S, Garg P, Rao GN. In vitro susceptibility of bacterial keratitis pathogens to ciprofloxacin. Emerging resistance. *Ophthalmology* 1999;106:80-5.
- [33] Alexandrakis G, Alfonso EC, Miller D. Shifting trends in bacterial keratitis in south Florida and emerging resistance to fluoroquinolones. *Ophthalmology* 2000;107:1497-502.
- [34] Tuft SJ, Matheson M. In vitro antibiotic resistance in bacterial keratitis in London. *Br J Ophthalmol* 2000;84:687-91.
- [35] Asbell PA, Sahm DF. Nationwide antimicrobial susceptibility surveillance of ocular isolates: results of Ocular TRUST Presented at the American Society of Cataract and Refractive Surgery Annual Meeting 2007 Apr 22-May 2 San Diego, CA Abstract #P-114.
- [36] Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A randomized of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of post operative bacterial endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1995 ; 113 : 1479-1496
- [37] Miller D, Flynn PM, Scott IU, Alfonso EC, Flynn HW, Jr. In vitro fluoroquinolone Resistance in staphylococcal endophthalmitis isolates. *Arch Ophthalmol*. Apr 2006;124(4):479-483.
- [38] von Eiff C, Peters G. Comparative in-vitro activities of moxifloxacin, trovafloxacin, quinupristin/dalfopristin and linezolid against staphylococci. *J Antimicrob Chemother*. Apr 1999;43(4):569-573.
- [39]. Haut J, Robin H, Ameline B. Traitement chimio-antibiotique prophylactique de l'endophthalmie post-opératoire en chirurgie réglée à globe ouvert : à propos de 2 337 cases. *J Fr Ophtalmol*, 1991;14:537-45.
- [40]. Van Bambeke F, Michot JM, Van Eldere J, Tulkens PM. Quinolones in 2005: an update. *Clin Microbiol Infect*, 2005;11: 256-80.

- [41]. Bron AM, Pechinot AP, Garcher CP, Guyonnet GA, Kazmierczak AM, Schott DA, et al. The ocular penetration of oral sparfloxacin in humans. *Am J Ophthalmol*, 1994;117:322-7.
- [42]. Cochereau-Massin I, Bauchet J, Marrakchi- Benjaafar S, Saleh-Mghir A, Faurisson F, Vallois JM, et al. Efficacy and ocular penetration of sparfloxacin in experimental streptococcal endophthalmitis. *Antimicrob Agents Chemother*, 1993; 37:633-6.
- [43]. Yagci R, Oflu Y, Dincel A, Kaya E, Yagci S, Bayar B, et al. Penetration of second-, third-, and fourth-generation topical fluoroquinolone into aqueous and vitreous humour in a rabbit Endophthalmitis model. *Eye*, 2007;21:990-4.
- [44]. Morlet N, Graham GG, Gatus B, McLachlan AJ, Salonikas C, Naidoo D, et al. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in the human eye: a clinical study and population pharmacokinetic analysis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000;44: 1674-9.
- [45]. Garcia-Saenz MC, Arias-Puente A, Fresnadillo- Martinez MJ, Carrasco-Font C. Human aqueous humor levels of oral ciprofloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin. *J Cataract Refract Surg*, 2001; 27: 1969-74
- [46]. Hariprasad SM, Shah GK, Mieler WF, Feiner L, Blinder KJ, Holekamp NM, et al. Vitreous and aqueous penetration of orally administered moxifloxacin in humans. *Arch Ophthalmol*, 2006; 124:178-82.
- [47]. Hariprasad SM, Mieler WF, Holz ER. Vitreous and aqueous penetration of orally administered gatifloxacin in humans.
- [48]. Vedantham V, Lalitha P, Velpandian T, Ghose S, Mahalakshmi R, Ramasamy K. Vitreous and aqueous penetration of Orally administered moxifloxacin in humans. *Eye*, 2006;20:1273-8.
- [49]. Drago F, De BE. Lachrymal concentration of norfloxacin after a single ocular instillation in humans. *Eur J Ophthalmol*,1994;4:102-4.

- [50]. Jensen MK, Fiscella RG, Crandall AS, Moshirfar M, Mooney B, Wallin T, et al. A retrospective study of endophthalmitis rates comparing quinolone antibiotics. *Am J Ophthalmol*, 2005;139:141-8.
- [51]. Healy DP, Holland EJ, Nordlund ML, Dunn S, Chow C, Lindstrom RL, et al. Concentrations of levofloxacin, ofloxacin, and ciprofloxacin in human corneal stromal tissue and aqueous humor after topical administration. *Cornea*, 2004; 23:255-63.
- [52]. McCulley JP, Caudle D, Aronowicz JD, Shine WE. Fourth-generation fluoroquinolone penetration into the aqueous humor in humans. *Ophthalmology*, 2006; 113:955-9.
- [53]. Stroman DW, Dajcs JJ, Cupp GA, Schlech BA. In vitro and in vivo potency of moxifloxacin and moxifloxacin ophthalmic solution 0.5%, a new topical fluoroquinolone. *Surv Ophthalmol*, 2005; 50(Suppl 1):S16-31.
- [54]. Hariprasad SM, Blinder KJ, Shah GK, Apte RS, Rosenblatt B, Holekamp NM, et al. Penetration pharmacokinetics of topically administered 0.5% moxifloxacin ophthalmic solution in human aqueous and vitreous. *Arch Ophthalmol*, 2005;123:39-44.
- [55]. Katz HR, Masket S, Lane SS, Sall K, Orr SC, Faulkner RD, et al. Absorption of topical moxifloxacin ophthalmic solution into human aqueous humor. *Cornea*, 2005; 24:955-8.
- [56]. Solomon R, Donnenfeld ED, Perry HD, Snyder RW, Nedrud C, Stein J, et al. Penetration of topically applied gatifloxacin 0.3%, moxifloxacin 0.5%, and ciprofloxacin 0.3% into the aqueous humor. *Ophthalmology*, 2005;112:466-9.
- [57]. Ong-Tone L. Aqueous humor penetration of gatifloxacin and moxifloxacin eyedrops given by different methods before cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:59-62.

- [58]. Kim DH, Stark WJ, O'Brien TP, Dick JD. Aqueous penetration and biological activity of moxifloxacin 0.5% ophthalmic solution and gatifloxacin 0.3% solution in cataract surgery patients. *Ophthalmology*, 2005;112:1992-6.
- [59]. Costello P, Bakri SJ, Beer PM, Singh RJ, Falk NS, Peters GB, et al. Vitreous penetration of topical moxifloxacin and gatifloxacin in humans. *Retina*, 2006; 26:191-5.
- [60] SFAR. Recommandations pour la pratique de l'antibioprophylaxie en chirurgie. Paris, 1999
- [61] Bron A, Creuzot-Garcher C. Prophylaxie des endophtalmies après chirurgie de cataracte. *J Fr Ophtalmol*, 2007;30:1027-36.
- [62] Lai WW, Fan H, Rao SK, Lam DS. Prevention of endophthalmitis. *J Cataract Refract Surg*, 2005;31:1683-4.
- [63] Offret H, Frau E. Traitement des infections bactériennes. In: Offret H, Labetoulle M, Frau E. *Thérapeutiques médicamenteuses en ophtalmologie*. Masson, Paris, 2003; p. 31-90.
- [64] Kowalski RP, Dhaliwal DK. Ocular bacterial infections: current and future treatment options. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2005;3(1):131-139
- [65] Kelkar A, Kelkar J, Amuaku W, Kelkar U, Shaikh A. How to prevent endophthalmitis in cataract surgeries. *Indian J Ophthalmol*. 2008;56(5):403-407
- [66] Moreira LB, Lee RF, de Oliveira C, Labree L, McDonnell PJ. Effect of topical fluoroquinolones on corneal re-epithelialization after excimer laser keratectomy. *J Cataract Refract Surg*, 1997;23:845-8.
- [67] Reviglio VE, Hakim MA, Song JK, O'Brien TP. Effect of topical fluoroquinolones on the expression of matrix metalloproteinases in the cornea. *BMC Ophthalmol*, 2003;3:10.

- [68] Walter K, Tyler ME. Severe corneal toxicity after topical fluoroquinolone therapy: report of two cases. *Cornea*, 2006;25:855-7.
- [69]. Chalita MR, Hofling-Lima AL, Paranhos A Jr, Schor P, Belfort R Jr. Shifting trends in in vitro antibiotic susceptibilities for common ocular isolates during a period of 15 years. *Am J Ophthalmol*, 2004; 137:43-51.
- [70]. Chaudhry NA, Flynn HW Jr, Murray TG, Tabandeh H, Mello MO Jr, Miller D. Emerging ciprofloxacin-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Ophthalmol*, 1999;128:509-10.
- [71]. Benz MS, Scott IU, Flynn HW, Jr., Unonius N, Miller D. Endophthalmitis isolates and antibiotic sensitivities: a 6-year review of culture-proven cases. *Am J Ophthalmol*, 2004; 137:38-42.
- [72]. Taban M, Behrens A, Newcomb RL, Nobe MY, Saedi G, Sweet PM, et al. Acute Endophthalmitis Following Cataract Surgery: A Systematic Review of the Literature. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 613-20
- [73]. Oliveira AD, D'Azevedo PA, Francisco W. In vitro activity of fluoroquinolones against ocular bacterial isolates in Sao Paulo, Brazil. *Cornea*, 2007; 26:194-8.
- [74]. Mather R, Karenchak LM, Romanowski EG, Kowalski RP. Fourth generation fluoroquinolones: New weapons in the arsenal of ophthalmic antibiotics. *Am J Ophthalmol*, 2002;133:463-6
- [75] Rabaud C et May T. Glycopeptides. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Maladies infectieuses*, 2000, 7 p.
- [76] Murphy CC, Nicholson S, Quah SA, Batterbury M, Neal T, Kaye SB. Pharmacokinetics of vancomycin following intracameral bolus injection in patients undergoing phacoemulsification cataract surgery. *Br J ophthalmol*. Oct 2007;91(10): 1350-1353

- [77] Souli M, Kopsinis G, Kavouklis E, Gabriel L, Giamarellou H, Vancomycin levels in human aqueous humour after intravenous and subconjunctival administration. *Int J Antimicrob agents*. Sep 2001;18(3):239-243.
- [78] Haider SA, Hassett P, Bron AJ, Intraocular vancomycin levels after intravitreal injection in post cataract extraction endophthalmitis. *Retina*. 2001;21(3):210-213.
- [79] Alster Y, herlin L, Lazar M, Loewenstein A. Intraocular penetration of vancomycin eye drops after application to the medial canthus with closed lids. *Br J Ophthalmol*. Mar 2000;84(3):300-302.
- [80] Fukuda M, Hanazome I, Sasaki K. The intraocular dynamics of vancomycin hydrochloride ophthalmic ointment (TN-011) in rabbits. *J Infect Chemother*. Mar 2003;9(1):93-96.
- [81] Ferencz JR, Assia EI, Diamantstein L, Rubinstein E, Vancomycin concentration in the vitreous after intravenous and intravitreal administration for postoperative endophthalmitis. *Arch Ophthalmol*. Aug 1999;117(8): 1023-1027.
- [82] Gan IM, Van Dissel JT, Beekhuis WH, Swart W, van Meurs JC. Intravitreal vancomycin and gentamycin concentration in patients with postoperative endophthalmitis. *Br J Ophthalmol* Nov 2001;85(11): 1289-1293.
- [83] Briggs MC, McDonald P, Bourke R, Smith G, McGalliard JN, Wong D. Intravitreal penetration of teicoplanin. *Eye*. 1998;12(Pt 2):252-255.
- [84] Coco RM, Lopez MI, Pastor JC, Nozal MJ. Pharmacokinetics of intravitreal vancomycin in normal and infected rabbit eyes. *J Ocul Pharmacol Ther*. Dec 1998;14(6):555-563.

- [85] Engelbert M, Mino de Kaspar H, Thiel M, et al. Intravitreal vancomycin and amikacin versus intravenous imipenem in the treatment of experimental *Staphylococcus aureus* endophthalmitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. Apr 2004;242(4):313-320.
- [86] Mochizuki K, Torisaki M, Wakabayashi K. Effects of vancomycin and ofloxacin on rabbit ERG in vivo. *Jpn J Ophthalmol* 1991 ;35(4):435-445.
- [87] Sandboe FD, Medin W, Bjerknes R. Toxicity of vancomycin on corneal endothelium in rabbits. *Acta Ophthalmol Scand*. Dec 1998;76(6):675-678.
- [88] Mendivil Soto A, Mendivil MP, The effect of topical povidone-iodine, intraocular vancomycin, or both on aqueous humor cultures at the time of cataract surgery. *Am J Ophthalmol*. Mar 2001;131 (3):293- 300.
- [89] Gritz DC, Cevallos AV, Smolin G, Witcher JP, Jr. Antibiotic supplementation of intraocular irrigating solutions. An in vitro model of antibacterial action. *Ophthalmology*. Aug 1996; 103(8): 1204-1208; discussion 1208-1209.
- [90] www.pharmacomedicale.org
- [91] Cavallo J-D et Fabre R. Bêtalactamines. *Encycl Méd Chir, Maladies infectieuses*, (2004).
- [92] Bloome MA, Golden B, McKee AP. Antibiotic concentration in ocular tissues. *Arch Ophthalmol* 1970 ; 83 : 78-83
- [93] Faris BM, Uwaydah MM. Intraocular penetration of semisynthetic penicillins. *Arch Ophthalmol* 1974 ; 92 : 501-505
- [94] Woo FL, Johnson AP, Caldwell DR, Lertora JJ, George WJ. Piperacillin levels in human tears and aqueous humor. *Am J Ophthalmol* 1984 ; 98 : 17-20
- [95] Robinet A, LeBot MA, Colin J, Riche C. Penetration of piperacilline into the vitreous after intravenous administration. *Retina* 1998 ; 18 : 526-530

- [96] Denis F, Adenis JP, Mounier M. [intraocular passage of imipenem in man]. *Pathol Biol (Paris)*. May 1989;37(5):415-417.
- [97] Axelrod JL, Newton JC, Klein RM, Bergen RL, Sheikh MZ. Penetration of imipenem into human aqueous and vitreous humor. *Am J Ophthalmol*. Dec 15 1987;104(6):649-653.
- [98] Bologna M, Blasi MA, Carlucci G, Biordi L, Biordi N, Balestrazzi E. Imipenem reaches therapeutic concentrations in aqueous humor, as determined by HPLC. *Eur J Ophthalmol* Jan-Mar 1993;3(1):26-30.
- [99] Engelbert M, Mino de Kaspar H, Mette M, et al. intravenous treatment of experimental *Staphylococcus aureus* endophthalmitis: imipenem versus the combination of ceftazidime and amikacin. *Graefes Arch clin Exp Ophthalmol*. Dec 2003;241(12):1029-1036.
- [100] Derick RJ, Paylor R, Peyman GA. Toxicity of imipenem in vitreous replacement fluid. *Ann Ophthalmol*. Sep 1987; 19(9):338 -339.
- [101] Barza M, Kane A, Baum J. Ocular penetration of subconjunctival oxacillin, methicillin. and cefazolin in rabbits with staphylococcal endophthalmitis. *J Infect Dis*. Jun 1982;145(6):899-903.
- [102] Ghia M, Lotti R, Traverso C, Mattioli F, Martelli A. Penetration of oral cefuroxime axetil into the human aqueous humor. *Ophthalmologica*. 1997;211 (4):229-231.
- [103] Torisaki M, Mochizuki K. [Effects on ERG and VEP of intravitreal injection of cefazolin sodium]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. Jul 1988 ;92(7):1208-1212.
- [104] Axelrod JL, Kochman RS. Cefoperazone concentrations in human aqueous humor after intravenous administration. *Am J Ophthalmol*. Jul 1982;94(1): 103-105.

- [105] O'Hara MA, Bode DD, Kincaid MC, Harrison JM, Perkins MS. Retinal toxicity of intravitreal cefoperazone. *J Ocul Pharmacol*. Spring 1986;2(2):177-184.
- [106] Aguilar HE, Meredith TA, Shaarawy A, Kincaid MJ, Dick J, Niesman MR. Vitreous cavity penetration of ceftazidime after intravenous administration. *Retina* 1995 ; 15 : 154-159
- [107] Mochizuki K, Yamashita Y, Torisaki M, Komatsu M, Tanahashi T, Kawasaki K. Intraocular kinetics of ceftazidime (Modacint). *Ophthalmic Res* 1992 ; 24 : 150-154
- [108] Aras C, Ozdamar A, Ozturk R, Karacorlu M, Ozkan S. intravitreal penetration of cefepime after systemic administration to humans. *Ophthalmologica*. Jul-Aug 2002;216(4):261-264.
- [109] Montan PG, Wejde G, Setterquist H, Rylander M, Zetterstrom C. Prophylactic intracameral cefuroxime. Evaluation of safety and kinetics in cataract surgery, *J Cataract Refract Surg*. Jun 2002;28(6):982-987.
- [110] Seal DV, Barry P, Gattinby G, et al. ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery: Case for a European multicenter study. *J Cataract Refract Surg*. Mar 2006;32(3):396-406.
- [111] Barry P, Seal DV, Gattinby G, Lees F, Peterson M, Revie CW. ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery: Preliminary report of principal results from a European multicenter study. *J Cataract Refract Surg*. Mar 2006;32(3):407-410.
- [112] Axelrod JL, Kochman RS, Horowitz MA, Youngworth L. Ceftazidime concentrations in human aqueous humor. *Arch Ophthalmol* Jun. 1984;102(6):923-925.
- [113] Shockley RK, Fishman P, Aziz M, Yannis RA, Jay WM, Subconjunctival administration of ceftazidime in pigmented rabbit eyes. *Arch Ophthalmol*. Feb 1986;104(2):266-268.

- [114] Tassignon MJ, Brihaye M, De Meuter F, Vercruyse A, VanHoof F, Merckaert I. Étude de la pénétration intraoculaire de sept drogues ayant un effet thérapeutique sur le toxoplasme. *Ophthalmologie* 1987 ; 1 : 551-556
- [115] Kuehne JJ, Yu AL, Holland GN, Ramaswamy A, Taban R, Mondino BJ, et al. Corneal pharmacokinetics of topically applied azithromycin and clarithromycin. *Am J Ophthalmol* 2004;138:547-53.
- [116] Cochereau I, Goldschmidt P, Goepogui A, Afghani T, Delval L, Pouliquen P, et al. Efficacy and safety of short duration azithromycine eye drops versus azithromycin single oral dose for the treatment of trachoma in children: a randomised, controlled, double-masked clinical trial. *Br J Ophthalmol* 2007;91:667-72.
- [117] Bailey RL, Arullendran P, Whittle HC, Mabey DC. Randomised controlled trial of single-dose azithromycin in treatment of trachoma. *Lancet*. Aug 21 1993;342(8869):453-456.
- [118] 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(7):632-640.
- [119] Rothova A, Bosch-Driessen LE, vanLoon NH, Treffers WF. Azithromycin for ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol* 1998 ; 82 : 1306-1308
- [120] Trope GE, Lawrence JR, Hind VM, Bunney J. Systemic absorption of topically applied chloramphenicol eyedrops. *Br J Ophthalmol* 1979; 63:690-1.
- [121] Leopold IH, Nichols AC, Vogel AW. Penetration of chloramphenicol U. S. P. into the eye. *Arch Ophthalmol* 1950 ; 44 : 706
- [122] Apt L, Isenberg SJ, Yoshimori R, Spierer A. Outpatient topical use of povidone iodine in preparing the eye for surgery. *Ophthalmology* 1989; 96:289-92.

- [123] Mitslberger A, Ruckhofer J, Raithel E. Anterior chamber contamination during cataract surgery with intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg* 1997;23:1064-9.
- [124] Chitkara DK, Manners TD, Chapman F. Lack of effect of preoperative norfloxacin on bacterial contamination of anterior chamber aspirates after cataract surgery. *Br J Ophthalmol* 1994;78:772-4.
- [125] Fraunfelder FT, Bagby GC, Kelly DJ. Fatal aplastic anaemia following topical administration of ophthalmic chloramphenicol. *Am J Ophthalmol* 1982;93:356-60.
- [126] Buckley RJ, Kirkness CM, Kanski 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.
- [127] McWae JA, Chang J, Lipton JH. Drug-induced fatal aplastic anaemia following cataract surgery. *Can J Ophthalmol* 1992;27:313-5.
- [128] 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.
- [129] 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.
- [130] Fraunfelder FT, Morgan RL, Yunis AA. Blood dyscrasias and topical ophthalmic chloramphenicol. *Am J Ophthalmol* 1993;115:812-3.
- [131] Ellerhorst B, Golden B, Jarudi N. Ocular penetration of topically applied gentamicin. *Arch Ophthalmol* 1975 ; 93 :371-378
- [132] Sloan SH, Pettit TH, Litwack KD. Gentamicin penetration in the aqueous humor of eyes with corneal ulcers. *Am J Ophthalmol* 1972 ; 73 : 750-753

- [133] Yoshizumi MO, Leinwand MJ, Kim J. Topical and intravenous gentamicin in traumatically lacerated eyes. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1992 ; 230 : 175-177
- [134] Campochiaro PA, Lin JL, Aminoglycoside Study Group.. Aminoglycosidotoxicity in the treatment of endophthalmitis. Arch Ophthalmol 1994 ; 112 : 48-53
- [135] Gordon TG, Cunningham PD. Tobramycin levels in aqueous humor after subconjunctival injection in humans. Am J Ophthalmol 1982 ; 93 : 107-110
- [136] Uwaydah MM, Faris BM. Penetration of tobramycin sulfate in the aqueous humor of the rabbit. Arch Ophthalmol 1976; 94 : 1173-1174
- [137] Orr WM, Jackson WB, Colden K. Intraocular penetration of netilmicin. Can J Ophthalmol 1985 ; 20 : 171-175
- [138] Jain MR, Goyal M, Jain V. Ocular penetration of subconjunctivally injected gentamicin, sisomicin and cephaloridine. Jpn J Ophthalmol 1988 ; 32 : 392-400
- [139] Rubinstein E, Goldfarb J, Keren G, Blumenthal M, Treister G. The penetration of gentamicin into the vitreous humor in man. Invest Ophthalmol Vis Sci 1983 ; 24 : 637-639
- [140] Schech JM, Alfaro DV, Laughlin RM, Sanford EG, Briggs J, Dalgetti M. Intravenous gentamicin and ceftazidime in penetrating ocular trauma: a swine model. Retina 1997 ; 17 : 28-32
- [141] Eiferman RA, Stagner JL. Intraocular penetration of amikacin. Arch Ophthalmol 1982 ; 100 : 1817-1819
- [142] El-Massry A, Meredith TA, Aguilar HE, Shaarawy A, Kincaid M, Dick J et al. Aminoglycoside levels in the rabbit vitreous cavity after intravenous administration. Am J Ophthalmol 1996 ; 122 : 684-689
- [143] Hoepflich PD, Wars Honer DM. Entry of four tetracyclins into saliva and tears. J Antimicrob Chemother 1979 ; 5 : 330-336

- [144] Opremcak E, Scales D, Sharpe M. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology* 1992 ; 99 : 920-925
- [145] AP Brézin, E Delair-Briffod Toxoplasmose oculaire : Encyclopédie Médico-Chirurgicale Editions Scientifiques et Médicales Elsevier.
- [146] Foretier F, Salvanet-Bouccara A, Leveques D, et al. Ocular penetration kinetics of fosfomycin administered as a one-hour infusion. *Eur J Ophthalmol*. Apr-Jun 1996;6(2): 137-142.
- [147] Philipp W, Kofler J. [Studies of the penetrating ability of fosfomycin into the aqueous humor and vitreous body of the eye]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. Sep 1986;189(3):240-242.
- [148] Denis F, Adenis JP, Mounier M, Monassier M. [Diffusion of fosfomycin into the human and rabbit eye (aqueous humor and vitreous body)]. *pathol Biol (Paris)*. May 1986;34(5):357-359.
- [149] RaddaTM, Gnad HD, Paroussis P. Fosfomycin levels in human aqueous humor after intravenous administration. *Arzneimittelforschung*. 1958;35(8):1329-1331.
- [150] Taylor PB, Burd EM, Tabbara KF. Corneal and intraocular penetration of topical and subconjunctival fusidic acid. *Br J Ophthalmol*1987 ; 71 : 598-601
- [151] Williamson J, Russel F, DoigWM, Patterson RW. Estimation of sodium fusidate levels in human serum, aqueous humour, and vitreous body. *Br J Ophthalmol*1970 ; 54 : 126-130
- [152] Dallison IW, Simpson AJ, Keenan JI, Clemett RS, Allardyce RA. Topical antibiotic prophylaxis for cataract surgery: a controlled trial of fusidic acid and chloramphenicol. *Aust N Z J Ophthalmol* Aug 1989,17(3):289-293.
- [153] Taylor PB, Tabbara KF, Burd EM. Effect of preoperative fusidic acid on the normal eyelid and conjunctival bacterial flora. *Br J Ophthalmol* Mar 1988;72(3):206-209.

- [154] McDonald MB, Blondeau JM, DeCory HH, et al. Multidrug-resistant strains in clinical trials of besifloxacin in the treatment of bacterial conjunctivitis Presented at the American Academy of Ophthalmology Annual Meeting 2008 Nov 8–11 Atlanta, GA, USA Poster 070.
- [155] Brunner LS, Norton SE, Blondeau JM. In vitro activity of SS734, a novel fluoroquinolone, against pathogens associated with bacterial conjunctivitis [poster] 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases March 31–April 3, 2007 Munich, Germany Poster P1679.
- [156] Ward KW, Lepage JF, Driot JY. Nonclinical pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of BOL-303224-A, a novel fluoroquinolone antimicrobial agent for topical ophthalmic use. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2007;23(3):243–256.
- [157] Proksch JW, Driot JY, Ward KW. Nonclinical ocular and systemic pharmacokinetics of BOL-303224-A, a novel fluoroquinolone antimicrobial agent for topical ophthalmic use Presented at the Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting 2007 Apr 27–May 1 Fort Lauderdale, FL, USA Poster #B654.
- [158] Karpecki P, DePaolis M, Hunter JA, et al. Besifloxacin ophthalmic suspension 0.6% in patients with bacterial conjunctivitis: a multicenter, prospective, randomized, double-masked, vehicle-controlled, 5-day efficacy and safety study. *Clin Ther.* 2009;31(3):514–526
- [159] Zhang JZ, Ward KW. Besifloxacin, a novel fluoroquinolone antimicrobial agent, exhibits potent inhibition of pro-inflammatory cytokines in human THP-1 monocytes. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61(1):111–116.

- [160] McDonald MB, Protzko EE, Brunner LS, et al. Efficacy and safety of besifloxacin ophthalmic suspension 0.6% compared with moxifloxacin ophthalmic solution 0.5% for treating bacterial conjunctivitis. *Ophthalmology*. 2009;116(9):1615-1623.
- [161] Aoki H, Ke L, Poppe SM, et al, Oxazolidinone antibiotics target the P site on *Escherichia coli* ribosomes. *Antimicrob Agents Chemother*. Apr 2002;46(4):1080-1085.
- [162] Ballow CH, Jones RN, Biedenbach DJ. A multicenter evaluation of linezolid antimicrobial activity in North America, *Diagn Microbiol Infect Dis*. May 2002;43(1):75-83.
- [163] Archuleta S, Murphy B, Keller MJ. Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* endocarditis with linezolid in a renal transplant recipient with human immunodeficiency virus infection, *Transp Infect Dis*. Sep 2004;6(3):117-119.
- [164] Stefani S, Mezzatesta ML, Tempera G, et al Comparative activity of linezolid against *Staphylococci* and *enterococci* isolated in Italy. *Clin Microbiol Infect*. Jun 2002;8(6):368-372.
- [165] LaPlante KL, Rybak MJ. Impact of high-inoculum *Staphylococcus aureus* on the activities of nafcillin, vancomycin, linezolid, and daptomycin, alone and in combination with gentamicin, in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother*. Dec 2004;48(12):4665-4672.
- [166] Bernardo K, Pakulat N, Fleer S, et al. Subinhibitory concentrations of linezolid reduce *Staphylococcus aureus* virulence factor expression. *Antimicrob Agents Chemother*. Feb 2004;48(2):546-555.
- [167] Vazquez EG, Menna J, Lopez Y, et al. Penetration of linezolid into the anterior chamber (aqueous humor) of the human eye after intravenous administration. *Antimicrob Agents Chemother*: Feb 2004;48(2):670-672.

- [168] Fiscella RG, Lai WW, Buerk B, et al. Aqueous and vitreous penetration of linezolid (Zyvox) after oral administration. *Ophthalmology*. Jun 2004; 111(6): 1191-1195.
- [169] Ciulla TA, Comer GM, Peloquin C, Wheeler J, Human vitreous distribution of linezolid after a single oral dose. *Retina*. Jul-Aug 2005;25(5):619-624
- [170] J.M Joseph RGF, K.A. Rodvold, M. Blair, L. Ulanski, J Stokes, MJ. Shapiro, N.P. Blair. Aqueous and Vitreous Penetration of Linezolid and Levofloxacin After Oral Administration. ARVO Fort Lauderdale; 2008
- [171] Jones RN, Fritsche TR, Sader HS, Ross JE. Zyvox Annual Appraisal of Potency and Spectrum Program Results for 2006: an activity and spectrum analysis of linezolid using clinical isolates from 16 countries. *Diagn Microbiol Infect Dis*. Oct 2007;59(2); 199-200.
- [172] T. May New antibiotics La Revue de Médecine Interne Volume 29, Supplement 1, June 2008, Pages S11-S12
- [173] Sheikh A, Hurwitz B. Topical antibiotics for acute bacterial conjunctivitis: a systematic review. *Br J Gen Pract* 2001;51(467):473-7.
- [174] AFSSAPS. Collyres et autres topiques antibiotiques dans les infections oculaires superficielles. Paris: AFSSAPS; 2004.
- [175] Rose P. Management strategies for acute infective conjunctivitis in primary care: a systematic review. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8(12):1903-1921
- [176] Bartlett JD, Jaanus S. *Clinical Ocular Pharmacology*. St. Louis, MO: Butterworth Heinemann Elsevier; 2008.
- [177] Pachigolla G, Blomquist P, Cavanagh HD. Microbial keratitis pathogens and antibiotic susceptibilities: a 5-year review of cases at an urban county hospital in north Texas. *Eye Contact Lens*. 2007;33(1):45-49.

- [178]. Ciloxan [package insert]. Fort Worth, TX: Alcon Laboratories, Inc; Mar, 1998.
- [179]Iquix [package insert]. Jacksonville, FL: Vistakon Pharmaceuticals LLC; Apr, 2007.
- [180] Hyndiuk RA, Eiferman RA, Caldwell DR, Rosenwasser GO, Santos CI, Katz HR, et al. Comparison of ciprofloxacin ophthalmic solution 0.3% to fortified tobramycin-cefazolin in treating bacterial corneal ulcers. Ciprofloxacin Bacterial Keratitis Study Group. *Ophthalmology* 1996;103:1854-63.
- [181] Green M, Apel A, Stapleton F. Risk factors and causative organisms in microbial keratitis. *Cornea*. 2008;27(1):22-27.
- [182] Robert PY. Antibiothérapie locale : de la suspicion du germe au choix de la molécule. Mougins: Chauvin-Bausch and Lomb; 2002. 43p.
- [183] Ciulla TA, Starr MB, Masket S. Bacterial endophthalmitis prophylaxis for cataract surgery: An evidence-based update. *Ophthalmology* 2002; 109:13-24.
- [184] Bialasiewicz AA, Welt R. Präoperative microbiologische Diagnostik vor elektiven intraokularen Einfriggen und Infektionsprophylaxe mit Tobramycin-Augentropfen. Ergebnisse einer multizentrischen Studie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1991;198:87-93.
- [185] Bohigian GM. A retrospective study of the incidence of culture-positive endophthalmitis after cataract surgery and the use of preoperative antibiotics. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. Mar Apr 2007;38(2); 103-106.
- [186] Endophthalmitis Study Group, European Society of Cataract and Refractive Surgeons. Prophylaxis of postoperative Endophthalmitis following cataract surgery: results of the ESCRS multicenter study and identification of risk factors. *J Cataract Refract Surg* 2007;33: 978-88.
- [187] Wejde G, Montan P, Lundstrom M, Stenevi U, Thorburn W. Endophthalmitis following cataract surgery in Sweden: national prospective survey 1999-2001. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83:7-10.

- [188] Josephberg RG. Endophthalmitis: the latest in current management. *Retina* 2006;26(suppl6):S47-S50.
- [189] Lifshitz T, Lapid-Gortzak R, Finkelman Y, Klemperer I. Vancomycin and ceftazidime incompatibility upon intravitreal injection. *Br J Ophthalmol* 2000;84:117-8.
- [190] Yoshizumi MO, Bhavsar AR, Dessouki A, Kashani A. Safety of repeated intravitreal injections of antibiotics and dexamethasone. *Retina* 1999;19:437-41.
- [191] Auclin F, Pollet E, Roman S, Boureau-Andrieux C, Leroux-Les-Jardins S, Ullern M. Fifty-two cases of postoperative Endophthalmitis treated with one protocol: anatomical and functional results. *J Fr Ophtalmol* 2001;24:687-91.
- [192] Gan IM, Ugahary LC, van Dissel JT, Feron E, Peperkamp E, Veckeneer M, et al. Intravitreal dexamethasone as adjuvant in the treatment of postoperative endophthalmitis: a prospective randomized trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:1200-5.
- [193] Shah GK, Stein JD, Sharma S, Sivalingam A, Benson WE, Regillo CD, et al. Visual outcomes following the use of intravitreal steroids in the treatment of postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology* 2000;107: 486-9.
- [194] Das T, Jalali S, Gothwal VK, Sharma S, Naduvilath TJ. Intravitreal dexamethasone in exogenous bacterial endophthalmitis: results of a prospective randomised study. *Br J Ophthalmol* 1999;83:1050-5.
- [195] Sunaric-Megevand G, Pournaras CJ. Current approach to postoperative endophthalmitis. *Br J Ophthalmol* 1997;81:1006-15.