

# **Infections oculaires/ORL/stomatologie et anti-infectieux**

Louis BERNARD, Tours

DESC Maladies Infectieuses

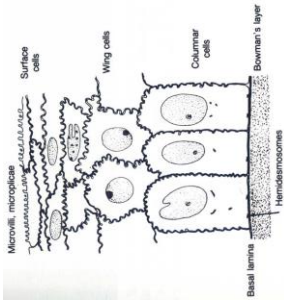
Jeudi 17 septembre 2020

- Œil: Intravitréen et voie systémique
- ORL:
  - Otite maligne externe
- Stomatologie + mastoïdite = PK os

**OEIL/Anti-infectieux**

# Rappel anatomique

- Les barrières de l'œil
  - Cornée
  - Barrière hémato-oculaire
    - Barrière hémato-rétinienne
    - Barrière hémato-aqueuse



## CORNEE

- Épithélium cornéen et conjonctival
- De nature lipidique hydrophobe
- 5 couches
- Permet le passage de molécules
  - lipophiles
  - de bas poids moléculaires

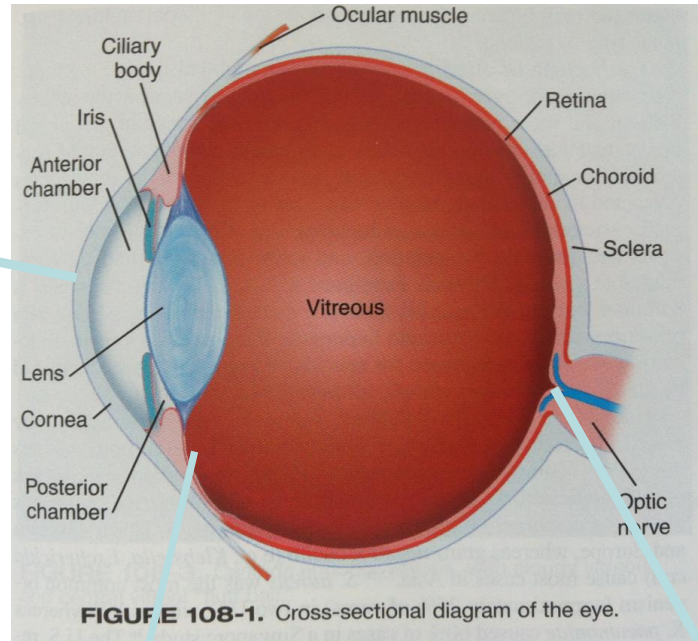
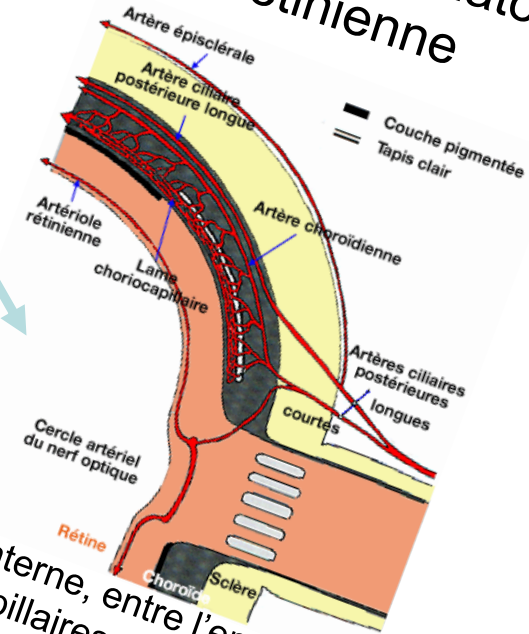


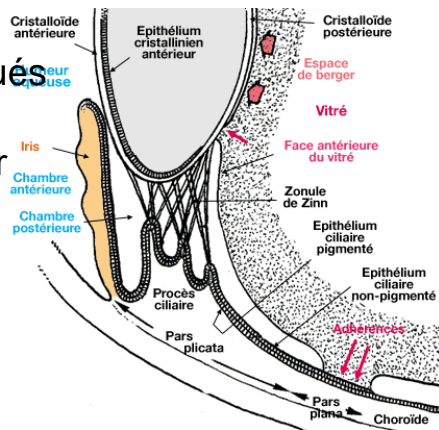
FIGURE 108-1. Cross-sectional diagram of the eye.

## Barrière hémato-rétinienne



## Barrière hémato-aqueuse

- Les procès ciliaires, constitués par des pelotons vasculaires (lieu de sécrétion de l'humeur aqueuse).
- Les capillaires iriens



la BHR interne, entre l'endothélium des capillaires rétinien et les cellules gliales de la rétine ;  
 la BHR externe se situe au niveau de l'épithélium pigmentaire et régule les échanges entre la rétine et la choroïde.

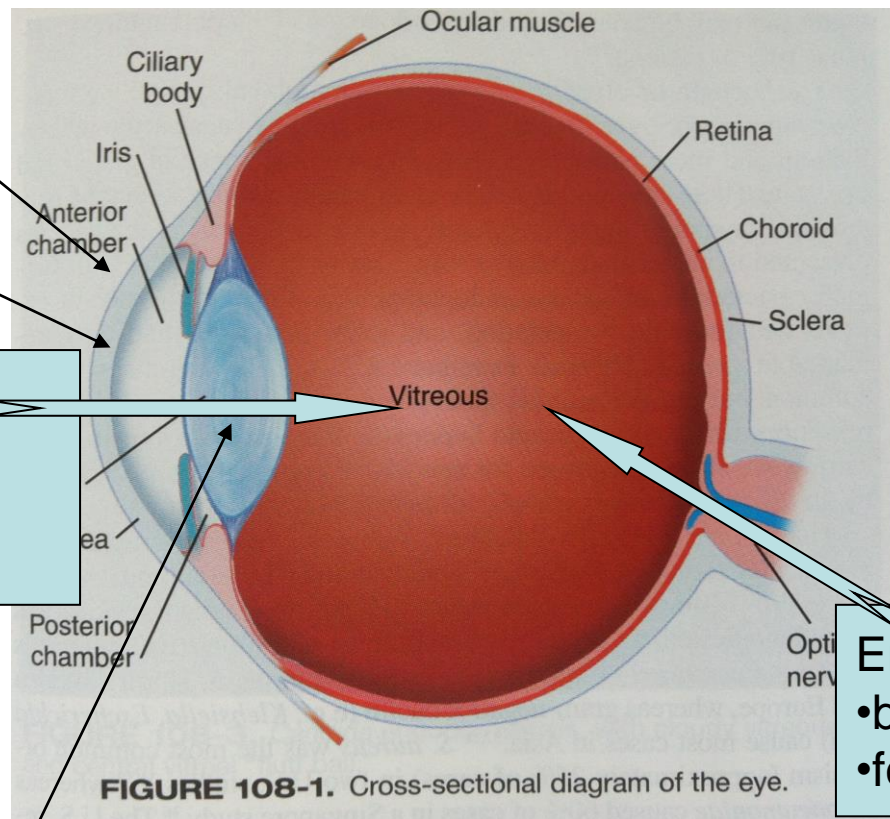
# Différents types d'infections bactériennes

conjonctivite

Kératite

Endophtalmie  
•post chirurgicale  
•post-traumatique

Implant de cristallin



Endophtalmie endogène  
•bactériémie  
•fongique

# Microbiologie variable

conjonctivite

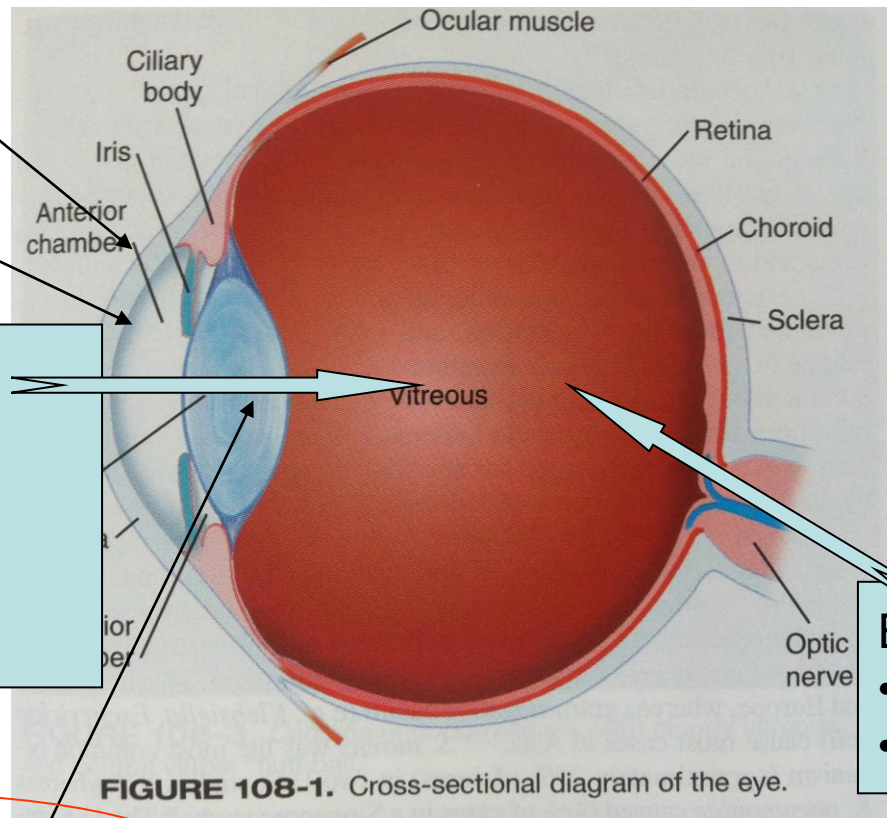
Virus, bactéries, parasites, levures...

Kératite

Endophtalmie  
• post chirurgicale  
• post-traumatique  
• Post chirurgie de glaucome

Implant de cristallin

*P. acnes*, SCN

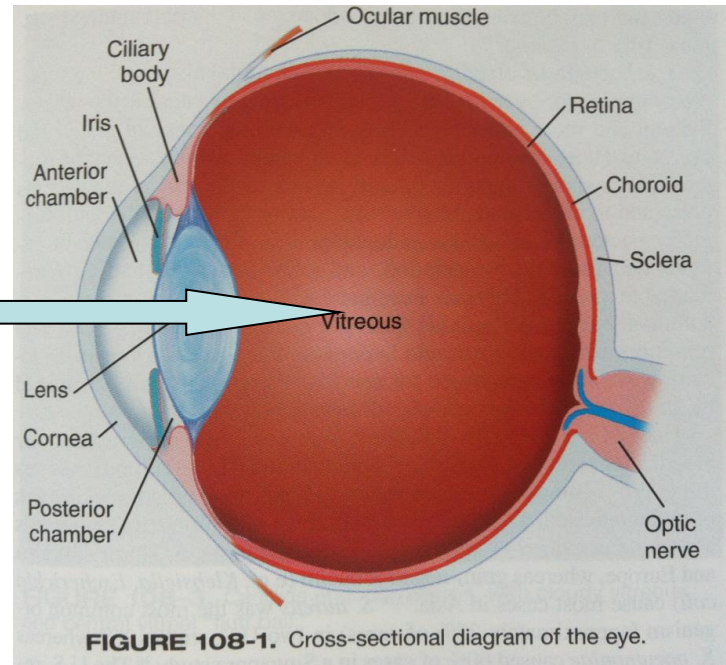


Endophtalmie endogène  
• bactériémie  
• fongique

# Microbiologie variable

Endophtalmie:

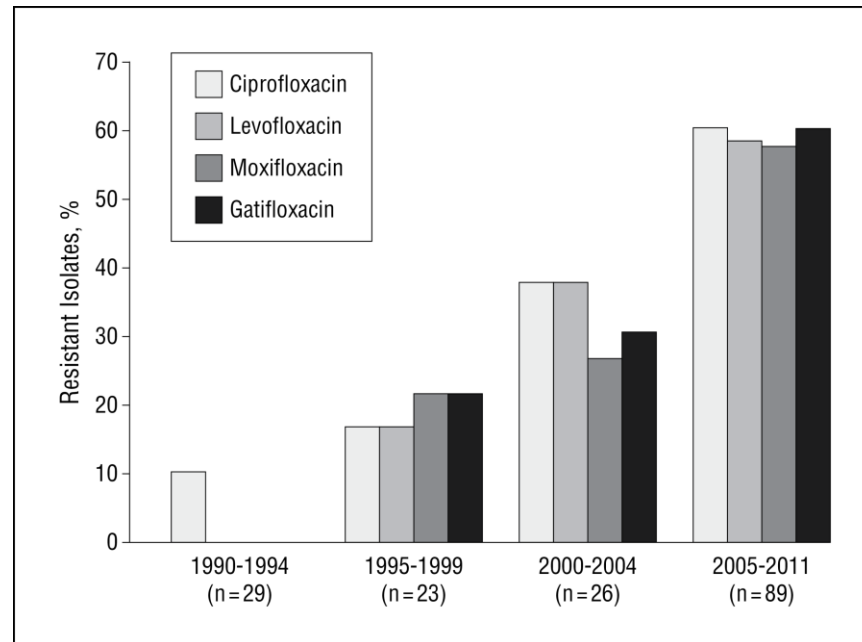
- post-traumatique
- post chirurgie (glaucome)



- 80 % des cas = germes de la conjonctive du patient [23],
- Faible rentabilité des cultures des prélèvements oculaires:
  - humeur aqueuse 30% et
  - vitré: 40 à 69%
- Gram positif : 85 %:
  - Staphylocoque à coagulase négative 50%
  - Streptocoques 25%
  - *S. aureus* 10%



Fluoroquinolone-resistant coagulase-negative Staphylococcus isolates causing endophthalmitis at the Bascom Palmer Eye Institute during the past 21.5 years. Data are divided by each fluoroquinolone antibiotic.



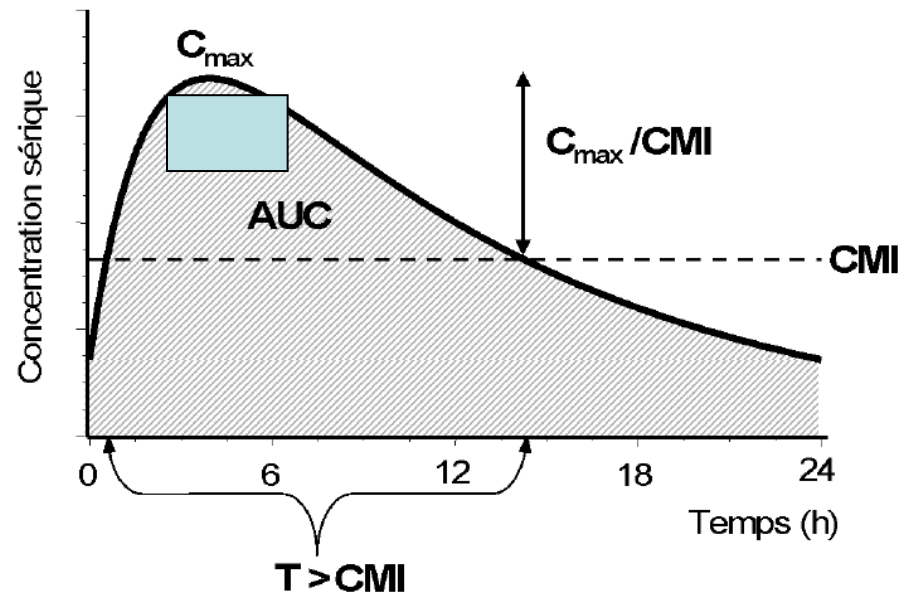
Arch Ophthalmol. 2012;130(12):1617-1618

# Résistance en Inde

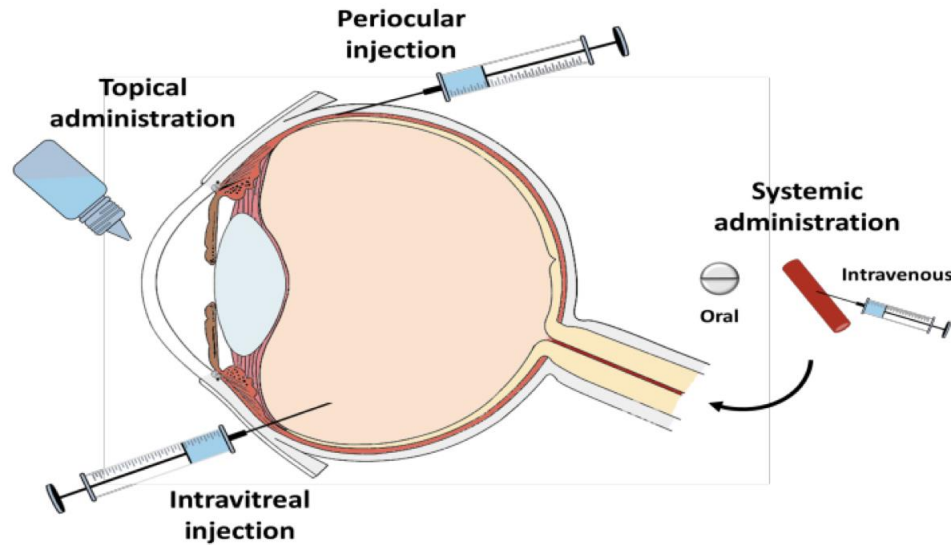
- 807 patients,
- 42 patients (5.2%) MDR bacteries (culture).
- Gram-négative : 78.6%
  - Pseudomonas+++
    - 45% ceftazidime R
    - 54.5% amikacineR ,
    - 33.3% ceftazidime + amikacine R
- Gram-positive :
  - 5/ 9 (55%) vancomycine R
  - 71% des patients : cécité

# Rappel de Pharmacodynamie :

- Concentration minimale inhibitrice/ bactéricide (CMI/CMB)
- Concentration prévenant les mutants (CPM)
- Antibiotiques bactériostatiques ou bactéricides
- Temps d'exposition
- ASC/CMI :aire sous la courbe rapportée à la CMI
- Quotient inhibiteur
- Effet post antibiotique



# Voies d'administration des anti-infectieux



- **Voie topique** : collyre/ **Collyres fortifiés**, pommade, gel
- **Voie sous-conjonctivale**
- **Voie intracaméculaire**
- **Voie intravitréenne**
- **Voie systémique**

# Voie topique

Plusieurs formes galéniques : collyre, pommade, gel.....

## **Collyres fortifiés**

- préparés à partir des formes injectables/ Hors AMM
- concentrations ATB >> collyre classique
- inconvénients pour ce type de collyre :
  - conservation < 72 heures au maximum, absence de conservateur.
  - toxicité épithéliale retard de cicatrisation

# ▪ **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 :

- Intracamerulaire cefuroxime 1 mg
- Prévention la survenue d'une endophtalmie.
- Problèmes :
  - demi-vie réelle de la molécule d'antibiotique dans la chambre antérieure
  - Toxicité éventuelle
- AMM



# **Voie intravitréenne**

# Voie intravitréenne (1):

- PK intravitréenne:
  - ITV : s'affranchit des barrières hémato-ophtalmiques, contact direct rétine
  - Corps vitré : 98% d'eau, non vascularisé, réseau de fibres de collagène
  - Déterminants de la PK intravitréenne d'un anti-infectieux (AI)
    - Propriétés physico-chimiques → distribution, voie d'élimination
    - Statut chirurgical de l'œil
    - Statut inflammatoire de l'œil

# Voie intravitréenne (2):

- **Avantage**

- prélèvement microbiologique lors du geste
- rapidité d'obtention d'une concentration efficace
- concentration >>>CMI

- **Inconvénients**

- Demi-vie non maîtrisée

- Fonction de la structure de molécule
- Fonction de la voie d'élimination de la molécule
  - Antérieure : AI hydrophiles (humeur aqueuse), PM élevé : Vancomycine, aminosides, rifampicine, macrolides
  - Postérieure : AI lipophiles, PM bas:  $\beta$ -lactamines, fluoroquinolones, clindamycine
  - Double voie: Ceftazidime, ceftriaxone, ciprofloxacine
- Fonction du statut inflammatoire/chirurgical de l'œil

- Poches non accessibles

- Toxicité /dose

# Voie intravitréenne (3):

- Demi-vie variable en fonction :
  - des molécules
  - de la voie d'élimination des Anti-Infectieux (antérieure/postérieure)
  - de la présence du cristalin (aphakie)
  - de la présence du vitrée (vitrectomie) (volume = 4 ml)
  - de la présence d'une inflammation/chirurgie

Anti-infectieux	Elimination ŒIL LAPIN	T1/2 Normal	T1/2 Inflammation	T1/2 aphakie	T1/2 Aphakie+ vitrectomie
Amikacine 400µg	antérieure	25,5 h	15,5h	14,3h	7,9h
Ceftazidime 1000µg	postérieure	8,1h	11,7		
Linezolide 1, 2, 30 µg	antérieure		2h		
Vancomycine 1000µg	ant+post	56h	48h		
Amphotéricine B 1000µg	postérieure	9,1 j	8,6 j	4,7 j	1,4j
Fluconazole 100µg	postérieure	23 min			

# ITV (4)

## Données disponibles in vivo/homme

- Céfazoline
- Ciprofloxacine
- Clindamycine
- Gentamicine
- Vancomycine (2mg / 0,1ml) +++
- Méropèneme
- Amphotéricine +++
- Céftazoline (2mg / 0,1ml) +++
- Voriconazole
- Ganciclovir +++
  
- Une Injection/48h

**Voie systémique**

# Voie systémique (1)

- Données peu nombreuses:
  - études animales
  - prélèvement au moment de la chirurgie:
    - unique
    - sujets variables
    - temps variables
- Diffusion des molécules régulée par:
  - Barrière hémato-rétinienne (externe et interne)
  - Barrière hémato-rétinienne

# Voie systémique :

- Homme : sites d'accès difficiles
  - Os
  - Yeux
  - LCR
  - Prostate
  - Intracellulaire



# Voie systémique :

- ATB idéal pour pénétration oculaire
  - Lié à la structure
    - Liposolubles
    - Faible PM
    - Faible liaison aux protéines
    - caractère ionisé ou non
  - Lié à son activité
    - Bactéricidie
    - Longue demi-vie

# Diffusion linézolide - lévofloxacine

- 16 patients (16 yeux)
- vitrectomie
- linezolid 600 mg + levofloxacin 750 mg

	Sérum	H aqueuse	Vitrée
Linézolide	7.91 ± 3.94	3.32 ± 2.06	2.98 ± 1.87
Lévofloxacine	7.38 ± 3.47	2.19 ± 1.92	1.95 ± 1.27

# Voie systémique (antibiotique) ?

- Les « mauvais » diffuseurs:
  - Amoxicilline (2%)
  - Pipéracilline (0%)
  - Ceftriaxone (4%), céfépime (8%)
  - Aminosides (0%)
  - Glycopeptides ?
- Les « moins mauvais » diffuseurs:
  - fosfomycine(oui ?)
  - **Pénème**: Imipénème (10%), Méropénème (30%)
  - **Fluoroquinolone**: Lévofoxacine (30%)Moxifloxacine (40%)
  - Clarithromycine (20%)
  - Ceftazidime (30% ?),
  - Daptomycine (30%)
  - Triméthoprim (40%), sulfamethoxazole (15%)
  - **Linézolide** (10-80%)

# Voie systémique (antifongique) ?

- Les « mauvais » diffuseurs:
  - Echinocandines
  - Amphotéricine B: uniquement si inflammation
  - Itraconazole ?
- Les « moins mauvais » diffuseurs:
  - Voriconazole-fluconazole (>40%)
  - Posaconazole (20%)

*Felton T., Clin Microbiol Rev. 2014;27(1):68-88*

# Voie systémique (antiviraux) ?

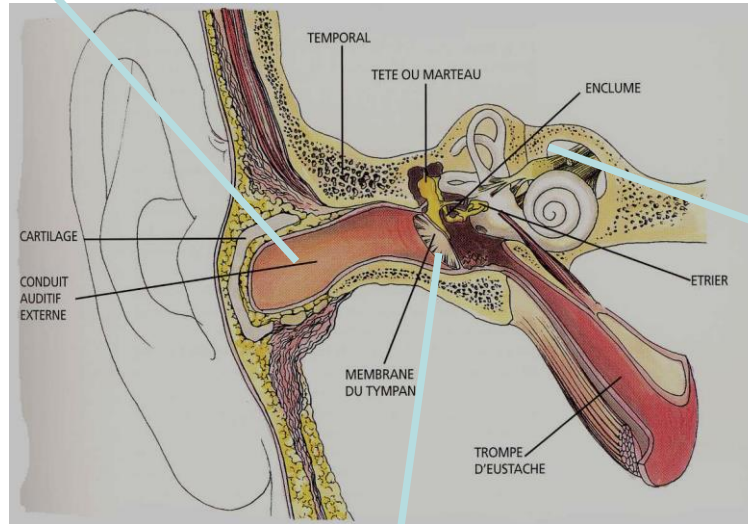
- Excellent:
  - aciclovir, valaciclovir, ganciclovir, valganciclovir

*Martin, NEJM 2002, Wong Clin Ophthalmol 2012*

# ORL/Stomatologie

Conduit et membrane  
tympanique (myringe) :

→ épiderme



Osselets, mastoïde:  
→ tissu osseux

Muqueuse de caisse, face profonde  
membrane tympanique :

→ muqueuse respiratoire

# OME

Patient diabétique,  
infection agressive du conduit auditif externe

- Complication rapide ostéomyélite de l'os temporal et de la base du crâne.
- tissu de granulation :jonction des portions cartilagineuse/osseuse
- otorrhée purulente inconstante (50%)
- parfois acouphènes, vertige et hypoacousie
- atteinte des nerfs crâniens non rare, VII, parfois X et XI
- thrombophlébite jugulaire ou du sinus
  
- Mortalité 5%

# OME

Etiologie:

90% **Bacteriens** (favorisé par PH alcalin, cérumen est acide)

- *P. aeruginosa* (60% des cas) et
- *S. aureus* (30% des cas et furoncles du CAE.
- Plus rare: *E. coli* , *Proteus vulgaris* et *mirabilis*

10% **Champignons** (10%):

- *Aspergillus* (60%) *fumigatus* > *flavus* > *niger*
- *Candida albicans* (40%).



# OME fongique

Origine mycosique: évoquée devant toute OME résistante au traitement antibiotique antityocyannique habituel

Facteurs favorisants :

- Le diabète mal équilibré
- L'infection par le VIH
- Les hémopathies malignes
- L'âge jeune
- Gouttes auriculaires à base de fluoroquinolones

*Hollis S, Evans K. Management of malignant (necrotising) otitis externa. J Laryngol Otol. 2011 Dec;125(12):1212-7.*

*Courson AM, Vikram HR, Barrs DM. What are the criteria for terminating treatment for necrotizing (malignant) otitis externa? Laryngoscope. 2014;124(2):361-2.*

# Traitement anti-infectieux

## Pseudomonas:

**Ceftazidime** (100 mg/kg) par voie parentérale prolongé 4 -6 semaines puis relayé/associé par voie orale par une fluoroquinolone antipyocyanique (ciprofloxacin, lévofloxacin) 6 semaines.

## Staphylocoque:

B-Lactamines antistaphylocoque par voie systémique > 14 j puis relayé/associé par voie orale par clindamycine/ fluoroquinolone/rifampicine pendant 6 semaines.

## Infection fongique

Amphotéricine/echinocandine par voie systémique puis azolé,(voriconazole +++)  
3 à 6 mois

*Hariga I., Necrotizing otitis externa: 19 cases' report. Eur Arch Otorhinolaryngol 2010;267:1193-8*

*Phillips JS, Jones SE. Hyperbaric oxygen as an adjuvant treatment for malignant otitis externa. Cochrane Database Syst Rev. 2013*

*Hollis S, Evans K. Management of malignant (necrotising) otitis externa. J Laryngol Otol. 2011 Dec;125(12):1212-7.*

*Courson AM, Vikram HR, Barrs DM. What are the criteria for terminating treatment for necrotizing (malignant) otitis externa? Laryngoscope. 2014;124(2):361-2.*

*Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America*