

Endophtalmie Prévention et traitement

Recommandations de l'ESCRS dans le cadre de la prévention et du traitement de l'endophtalmie après opération de la cataracte:

Informations, dilemmes et conclusions
2013

Peter Barry
Luis Cordovés
Susanne Gardner



Recommandations de l'ESCRS dans le cadre de la prévention et du traitement de l'endophtalmie après opération de la cataracte: Informations, dilemmes et conclusions

Peter Barry FRCS, FRCOphth, FRCSI,
Consultant Chirurgien Ophtalmologiste
Hôpital universitaire Royal Victoria Eye and Ear and
St Vincent's
Dublin, Irlande

Luis Cordovés MD
Spécialiste rétino-vitréen
Service d'ophtalmologie
Hôpital universitaire des Canaries, Espagne

Susanne Gardner D. en pharm.
Spécialiste en pharmacologie oculaire
et en pharmacocinétique
Atlanta, Georgia, États-Unis

Cette traduction a été révisée par Prof Beatrice Cochener , CHU MORVAN,
Université de Bretagne Occidentale, Brest, France

Ces lignes directrices sont dédiées à Per Montan et son équipe du St Erik's Eye Hospital de Stockholm, en Suède.
Ce sont les pionniers méconnus de la prophylaxie antibiotique intracaméculaire de l'endophtalmie après une opération de la cataracte.

TABLE DES MATIÈRES

1.	INTRODUCTION	1
2.	DÉFINITION DE L'ENDOPHTALMIE	1
3.	PATHOPHYSIOLOGIE DE L'ENDOPHTALMIE POST-OPÉRATOIRE	2
4.	SPECTRE MICROBIEN DE L'ENDOPHTALMIE	2
	Sources d'infection courantes en endophtalmie postopératoire	2
	Espèces microbiennes couramment isolées dans l'endophtalmie postopératoire	3
	Spectre microbien de l'endophtalmie dans l'étude de l'ESCRS	3
	Spectre microbien de l'endophtalmie : rapports récents	4
	Staphylocoque doré méthicillinorésistant (MRSA), épidermite de staphylocoque (MRSE), et résistance croissante aux antibiotiques topiques courants	5
5.	INCIDENCE DE L'ENDOPHTALMIE SUITE À UNE OPÉRATION DE LA CATARACTE	7
	Contexte historique des taux d'endophtalmie	8
	Taux d'endophtalmie réduits après début de la prophylaxie aux antibiotiques intracaméraux	8
6.	ÉTUDE RELATIVE À LA VITRECTOMIE DE L'ENDOPHTALMIE (EVS)	10
7.	ÉTUDE DE L'ESCRS SUR LA PROPHYLAXIE DE L'ENDOPHTALMIE APRÈS UNE OPÉRATION DE LA CATARACTE	10
8.	PRISE DE CÉFUROXIME INTRACAMÉROLAIRE À TITRE PROPHYLAXIQUE DE L'ENDOPHTALMIE POSTOPÉRATOIRE	13
9.	FACTEURS DE RISQUE D'ENDOPHTALMIE POSTOPÉRATOIRE IDENTIFIÉS DANS L'ÉTUDE DE L'ESCRS	15
10.	ANTISEPSIE PRÉOPÉRATOIRE	16
11.	SALLE D'OPÉRATION	17
12.	DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT DE L'ENDOPHTALMIE AIGÛE ET CHRONIQUE	18
	Diagnostic	18
	Tests microbiologiques	19
	PCR	20
	Comparaison entre TASS et endophtalmie infectieuse	20
	Traitement de l'endophtalmie postopératoire aigüe	21
	Endophtalmie sacculaire chronique	24
13.	ANTIBIOTIQUES INTRAVITRÉENS	26
14.	TRAITEMENT AJUVANT AUX ANTIBIOTIQUES SYSTÉMIQUES	27
15.	DILEMMES LIÉS À LA PRÉVENTION DE L'ENDOPHTALMIE POSTOPÉRATOIRE	28
	Allergie à la céfuroxime	28
	Choix du traitement postopératoire par gouttes	29
	Choix de l'injection intracamérale, de l'injection sous-conjonctivale ou des gouttes topiques	30
	ANNEXE I PRÉPARATION DES DOSES INTRAVITRÉENNES	31
	ANNEXE II PHARMACOCINÉTIQUE ET PHARMACODYNAMIQUE (PC/PD) : notions fondamentales relatives à l'action antibiotique dans l'œil	33
	RÉFÉRENCES ET BIBLIOGRAPHIE	39

1 INTRODUCTION

L'endophtalmie est une complication grave de l'opération de la cataracte que les chirurgiens ophtalmologistes et les patients s'efforcent d'éviter. La perte de la vision apparaissant dans de nombreux cas d'endophtalmie postopératoire peut se révéler grave et irréversible. Or, ceux qui ont le plus besoin de l'opération présentent souvent le plus grand risque, les personnes âgées notamment. Sans savoir exactement comment, quand ou pourquoi intervenir avec des mesures prophylactiques efficaces, presque tous les chirurgiens suivent aujourd'hui un modèle de soins qui implique antiseptisme et antibiotiques.

Même si l'opération de la cataracte figure parmi les procédures chirurgicales les plus courantes, il était presque impossible d'obtenir des données permettant de définir les mesures prophylactiques les plus efficaces, étant donné le grand nombre de patients nécessaires pour réaliser les essais cliniques. La prévention et l'élimination des endophtalmies postopératoires reste néanmoins un objectif constant pour tous les chirurgiens ophtalmologistes.

C'est un groupe de chirurgiens suédois qui eût l'idée de mettre en œuvre la mesure préventive consistant à administrer une injection intracaméculaire directe de céfuroxime à la fin de l'opération de la cataracte, afin de réduire les taux d'endophtalmie. Cette édition des lignes directrices leur est d'ailleurs dédiée. L'avantage clinique de cette injection semblait évident. Afin de tester l'hypothèse de manière scientifique, l'European Society of Cataract and Refractive Surgeons a organisé un essai clinique randomisé d'envergure

pour évaluer l'injection intracaméculaire d'une manière prospective et randomisée dans neuf pays européens. Les résultats publiés en 2007 ont fait apparaître un avantage clinique sans ambiguïté, divisant par cinq les taux d'endophtalmie postopératoire chez les patients ayant reçu une injection intracaméculaire de 1 mg de céfuroxime à la fin de l'opération de la cataracte¹.

Du fait de ces résultats, un nombre croissant de centres ont adopté ce mode de prophylaxie, avec des résultats parfois plus saisissants que la propre étude ESCRS. En parallèle, le rationnel scientifique qui explique cette éradication microbienne dans les espaces atypiques de l'œil ont été explorés. Ces informations et principes scientifiques sont présentés preuve à l'appui dans la présente publication des lignes directrices de l'ESCRS dans le cadre de la prévention et du traitement de l'endophtalmie après opération de la cataracte.

Les sections 1 à 15 sont consacrées à l'étiologie, à la microbiologie et à des rapports d'étude récents. Elles donnent également des lignes directrices pour la prévention et présentent le diagnostic et le traitement de l'endophtalmie postopératoire. L'annexe I propose des consignes sur la préparation des injections intravitréennes et l'annexe II donne un aperçu des principes de la pharmacocinétique/pharmacodynamique, qui nous aident à comprendre comment éradiquer les bactéries dans les espaces atypiques de l'œil. Ces principes fondamentaux supportent le rationnel et la logique de l'injection intracaméculaire et permettent de parcourir la littérature scientifique sur ce sujet essentiel.

2 DÉFINITION DE L'ENDOPHTALMIE

Les endophtalmies postopératoire est un état inflammatoire de l'œil, qui semble dû à un processus infectieux provenant de bactéries, de champignons ou, plus rarement, de parasites qui pénètrent l'œil lors de la période périopératoire. D'autres formes d'endophtalmie peuvent découler de sources endogènes avec propagation d'une septicémie à l'œil interne, ou d'une perforation de l'œil due à des objets ou à une matière organique. Toutefois, ces pathologies comportent des présentations cliniques et des directives de prise en charge très différentes de celles de l'endophtalmie après une opération de la cataracte. L'endophtalmie suite à des chirurgies filtrantes du glaucome impliquent des bactéries différentes et donc des mesures de prise

en charge qui diffèrent de l'endophtalmie postopératoire après une opération de la cataracte.

L'endophtalmie exogène peut se présenter sous forme aiguë et virulente, ou sous forme d'endophtalmie tardive chronique. Dans ces recommandations ici abordées, nous nous concentrons sur la prophylaxie et la prise en charge de la forme exogène de l'endophtalmie qui survient après opération de la cataracte et lorsque l'infection provient d'une contamination liée à une plaie de l'œil ou de la contamination de l'œil interne dans l'environnement périopératoire.

3 PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ENDOPHTALMIE POST-OPÉRATOIRE

La gravité et l'évolution clinique de l'endophtalmie postopératoire sont liées à la virulence et à l'inoculum des bactéries responsables de l'infection, de même qu'au temps nécessaire pour établir le diagnostic et à le status immunitaire du patient.

Le processus infectieux passe par une phase d'incubation initiale, qui peut très bien ne pas apparaître sur le plan clinique, qui dure au moins 16 à 18 heures pendant lesquelles une charge critique de bactéries prolifère et décompose la barrière aqueuse ; il s'ensuit une exsudation de fibrine et une infiltration cellulaire par polynucléaires neutrophiles. La phase d'incubation varie selon la durée de génération du microbe responsable de l'infection (par exemple, jusqu'à 10 minutes pour *S. aureus* et *Ps. aeruginosa* ; plus de 5 heures pour *Propionibacterium* spp.), et également selon d'autres facteurs, notamment la production de toxines bactériennes. Avec les micro-organismes courants, comme le *S. epidermidis* (CNS), 3 jours peuvent s'écouler avant que

l'infiltration n'atteigne son point culminant. Une phase d'accélération et, enfin, une phase destructive de l'infection se développe.

La phase d'accélération suit l'infection primaire du segment postérieur et entraîne l'inflammation de la chambre antérieure et une réaction immunitaire avec les macrophages et les lymphocytes qui s'infiltrent dans la cavité vitréenne durant 7 jours environ. Dans les 3 jours suivant l'infection intraoculaire, on peut détecter des anticorps spécifiques de l'agent pathogène ; ceux-ci contribuent à éliminer les microbes par opsonisation et phagocytose en 10 jours environ. Il est donc possible que les résultats de laboratoire s'avèrent négatifs alors qu'une inflammation grave est en train d'apparaître dans l'œil. Les médiateurs inflammatoires, en particulier les cytokines, recrutent davantage de leucocytes, ce qui peut ajouter aux effets destructeurs des dommages rétinien et une prolifération vitreo-rétinienne.

4 SPECTRE MICROBIEN DE L'ENDOPHTALMIE POST-OPÉRATOIRE

Les micro-organismes infectieux de l'endophtalmie postopératoire proviennent notamment de facteurs environnementaux, climatiques, chirurgicaux et propres aux patients. Pour ces lignes directrices, nous nous concentrons sur la prophylaxie de l'endophtalmie après une opération de la cataracte, et sur les microorganismes les plus couramment impliqués dans ces infections intraoculaires.

SOURCES D'INFECTION COURANTE DE L'ENDOPHTALMIE POSTOPÉRATOIRE

L'étiologie des micro-organismes infectant l'œil pendant l'opération de la cataracte comprend notamment :

- la propre flore de la surface oculaire du patient [Speaker 1991, Bannerman 1997]. On peut détecter une majorité de germes contaminants pendant l'opération, et même après celle-ci, sur la propre flore de la surface oculaire du patient. L'auto-administration de gouttes d'antibiotique topique au début de la période postopératoire et les habitudes personnelles du patient jouent également un rôle pendant cette période critique de cicatrisation de la plaie.
- infection résultant d'instruments chirurgicaux, de tubulures ou d'un environnement contaminé, où quand les infections se manifestent en série dénotent une épidémie locale [Pathengay 2012]. Nous exposons ici brièvement les mesures à prendre pour assurer la stérilité du bloc opératoire, du flux d'air et des instruments, toutefois elles sont trop vastes pour être intégralement passées en revue. Le lecteur doit donc se reporter aux recommandations et aux normes en cours.

- complications chirurgicales. Les complications chirurgicales sont un facteur de risque connu pour l'endophtalmie, et les taux d'endophtalmie signalés sont plus élevés en cas de complications. Bien que l'intérieur soit protégé dans une certaine mesure par les barrières oculaires qui confèrent un « privilège immunologique », s'il est compromis (par exemple, en cas de rupture capsulaire intraopératoire avec issue de vitré), le risque d'endophtalmie peut être multiplié par 10, voire plus.
- cicatrisation de plaie médiocre ou retardée. Si la cicatrisation de la plaie à enlever prend du retard, le risque d'infection augmente. Un afflux de larmes de la surface oculaire peut se produire après l'opération, permettant un passage intraoculaire de la flore de surface.
- patients présentant une blépharite et une inflammation ou une infection des paupières. Il est important de préciser que les patients atopiques et ceux atteints de rosacées ont une flore conjonctivale et palpébrale modifiée avec une plus forte prépondérance du *Staphylocoque doré*. Les patients avec rosacées ont également une immunité systémique à médiation cellulaire exacerbée au staph aureus ce qui peut contribuer à la présence de blépharites et de kératites observées [Miño de Kaspar 2003, Seal 1995]. Ces patients doivent suivre un traitement pour leur blépharite avant l'opération de la cataracte, avec les antibiotiques appropriés.

ESPÈCES MICROBIENNES COURAMMENT ISOLÉES DANS L'ENDOPHTALMIE POSTOPÉRATOIRE

Dans les pays occidentaux, la plupart des bactéries à l'origine d'une endophtalmie après l'opération de la cataracte sont les germes Gram-positifs, décrits avec une fréquence variable dans les séries signalées. Le pronostic visuel est en général mauvais lorsque les infections sont dues à des souches virulentes de streptocoques virulentes libérant des exotoxines, et à des germes Gram-négatifs comme le *Pseudomonas aeruginosa*, et moins fréquents dans les pays occidentaux.

La sévérité de l'infection intraoculaire est liée à la taille de l'inoculum et à la virulence des bactéries, aux réactions immunitaires de l'hôte, aux mesures péri-opératoires prises et au temps nécessaire pour que l'infection se déclare. Comme aucun de ces facteurs ne peut être quantifié et identifié précisément avant la chirurgie de la cataracte, les mesures prophylactiques doivent reposer sur des données fondées sur des preuves afin d'en

déduire les approches logiques vers l'éradication des bactéries et la prévention de l'infection.

Les tableaux 1 et 2 montrent les bactéries les plus couramment identifiées dans l'endophtalmie après une opération de la cataracte dans plusieurs pays occidentaux ; il peut s'agir de la CNS (*S. epidermidis*), du *S. aureus* (y compris le MRSA), du streptocoque β -hémolytique, et de l'*E. faecalis* parmi les organismes à Gram-positifs ; les bâtonnets à Gram-négatif y compris *Haemophilus influenzae* et *Ps. aeruginosa* parmi les microorganismes à Gram-négatifs. Le spectre varie dans les cas d'endophtalmie chronique, avec isolation la plus courante de *P. acnes*, Diphtéroïdes, CNS (*S. epidermidis*) et champignons (Tableau 2) (la plupart des endophtalmies exogènes fongiques post-cataracte sont dues à des champignons filamenteux, en particulier l'*Aspergillus* spp). L'étiologie de l'endophtalmie postopératoire peut varier selon les régions du monde, comme l'illustre le tableau 6.

Tableau 1. Micro-organismes courants dans l'endophtalmie postopératoire

Prévalence (%)*	Espèces bactériennes
33-77 %	CNS (staphylocoque à coagulase négative)
10-21 %	<i>Staphylococcus aureus</i>
9-19 %	BHS (streptocoques β -hémolytiques), <i>S. pneumoniae</i> , streptocoques δ -hémolytiques y compris <i>S. mitis</i> et <i>S. salivarius</i>
6-22 %	Bactéries Gram-négatives y compris <i>Ps. aeruginosa</i>
Jusqu'à 8 %	Champignons (<i>Candida</i> sp., <i>Aspergillus</i> sp., <i>Fusarium</i> sp.)

* La prévalence généralement citée peut varier selon les régions géographiques

Tableau 2. Micro-organismes courants dans l'endophtalmie postopératoire chronique ou retardée (sacculaire)

<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Corynebacterium</i> spp
<i>S. epidermidis</i>
champignons

SPECTRE MICROBIEN DE L'ENDOPHTALMIE DANS L'ÉTUDE DE L'ESCRS

Les micro-organismes identifiés dans les quatre groupes de l'étude de l'ESCRS figurent dans le tableau 3. Conformément à la plupart des rapports, les germes Gram-positifs prédominaient, et notamment les espèces de staphylocoques à coagulase négative (CNS), de streptocoques et aussi d'autres staphylocoques. Dans le Groupe A en particulier, à savoir celui sans céfuroxime intracaméculaire (qui a reçu seulement de la povidone iodée

standard en préopératoire et des gouttes de lévofloxacine en postopératoire, à compter du lendemain de l'opération), on constate une incidence relativement élevée de *Streptocoque* spp. Ces souches sont souvent virulentes, produisant des exotoxines, et sont associées à un pronostic visuel médiocre ; elles représentent un groupe de pathogènes important à prendre en compte pour choisir une antibiothérapie adaptée en prophylaxie. (aucun organisme Gram-négatif n'a été identifié dans les cas d'endophtalmie de l'ESCRS).

Tableau 3. Isolats bactériens dans les groupes de l'étude de l'ESCRS¹

<p>Groupe A Gouttes de véhicule placebo x 5* Pas d'injection intracaméculaire</p> <p>2 Streptococcus pneumoniae 1 Streptococcus salivarius 1 Streptococcus suis 1 Streptococcus mitis, Staphylococcus epidermidis 1 Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Propionibacterium acnes 3 Staphylococcus epidermidis† 1 Propionibacterium acnes †Une suppression pour analyse PP</p>	<p>Groupe B Gouttes de véhicule placebo x 5* Injection intracaméculaire de céfuroxime</p> <p>2 Staphylococcus epidermidis</p>
<p>Groupe C Gouttes de lévofloxacine 0,5 % x 5* Pas d'injection intracaméculaire</p> <p>1 Streptococcus salivarius 1 Streptococcus sanguinis 1 Streptococcus oralis 1 Staphylococcus aureus 2 Staphylococcus epidermidis 1 Staphylococcus hominis/haemolyticus</p>	<p>Groupe D Gouttes de lévofloxacine 0,5 % x 5* Injection intracaméculaire de céfuroxime</p> <p>1 Staphylococcus warneri</p>

* Une goutte 1 heure avant l'opération, 1 goutte une demi-heure avant l'opération, 1 goutte juste après l'opération, 1 goutte 5 minutes après et 1 autre goutte 5 minutes plus tard. Tous les groupes ont reçu de la povidone iodée 5 % (Bétadine) avant l'opération et des gouttes de lévofloxacine 0,5% du 1er au 6ème jour suivant l'opération, à raison de 4 fois par jour.

SPECTRE MICROBIEN DE L'ENDOPHTALMIE : RAPPORTS RÉCENTS

Les microorganismes les plus couramment identifiés dans l'endophtalmie postopératoire peuvent varier selon les régions du monde, cf. ci-après. Toutefois, un rapport récent de Californie du nord² propose une comparaison intéressante avec l'étude de l'ESCRS réalisée en Europe, en termes d'étiologie bactérienne et également d'autres résultats. Le tableau 4 montre que le *Staphylocoque* spp. et le *Streptocoque* spp. étaient prédominants avec des taux d'incidence comparables dans les deux études.

En Suède, où la céfuroxime intracaméculaire a été largement utilisée, le registre suédois de la cataracte effectue un suivi routinier du spectre de microorganismes isolés dans les cas d'endophtalmie postopératoire. Le rapport publié récemment par Friling and associates³ présente les résultats de six années, affichés dans le tableau 5.

Ici, l'utilisation habituelle de la céfuroxime intracaméculaire a pu modifier la prépondérance des espèces isolées dans les cas d'endophtalmie, comme le montrent les grandes séries suédoises. Un changement de prépondérance peut modifier la présentation clinique et demander des rajustements au niveau de la prise en charge. Une analyse minutieuse de ces données montre que l'incidence absolue d'infections à entérocoques n'a probablement pas augmenté au fil des années. Elle a simplement augmenté proportionnellement aux taux relativement réduits d'infection due au CNS et à d'autres organismes plus courants, constatés à l'heure actuelle.

Tableau 4. Comparaison des microorganismes isolés dans les études Shorstein de l'ESCRS

	ESCRS ¹	SHORSTEIN et al. ²
Staphylocoque		
Antibiotique IC	3/8000	0/3653
Pas d'antibiotique IC	8/8000	5/3653
Streptocoque		
Antibiotique IC	0/8000	0/3653
Pas d'antibiotique IC	8/8000	5/3653

Tableau 5. Microorganismes identifiés dans les isolats d'endophtalmie, étude nationale suédoise

Espèces	(n)	(%)
Entérocoques	42	31%
CNS	35	26%
Autre streptocoques	9	7%
Autre gram-positif	8	6%
Espèces pseudomonas	10	7%
Espèces entérobactériennes	7	5%
Autre gram-négatif	2	1%
Culture +, pas de rapport d'espèces	2	1%
Absence de croissance	17	13%
Culture non prise	3	2%
Total	135	100%

Adapté de Friling et al. 2013

SPECTRE MICROBIEN DE L'ENDOPHTALMIE DANS DIFFÉRENTES RÉGIONS

Les variations géographiques du spectre microbiologique de l'endophtalmie post-cataracte sont importantes, comme décrit dans le tableau 6. Dans des pays comme l'Inde et la Chine, le pourcentage de Gram négatifs et de fongiques peut

être nettement plus élevé [Anand 2000] qu'en Europe et aux États-Unis. En revanche, on constate un taux d'infections aux streptocoques supérieur en Europe par rapport aux États-Unis (le taux inférieur d'infections aux streptocoques constaté dans l'EVS pourrait être dû au fait que bon nombre de cas parmi les plus graves ont été exclus ; pour plus de détails, voir ci-après).

Tableau 6. Étiologie (%) de l'endophtalmie postopératoire dans différentes régions

MICROBES	EVS ¹	ROYAUME-UNI ²	PAYS-BAS ³	INDE ⁴	INDE ⁵	CHINE ⁶
GRAM-POSITIF		93.4			53.1	73.9
CNS	70	62.3	53.6	18.6	33.3	45.5
S. AUREUS	10	4.9	12	11.4		12.4
STREPTOCOQUE SPP.	9	19.6	19	2.9	10.3	6.2
ENTÉROCOQUE SPP.	2	3.3	1.8	1.4		7.2
AUTRE GRAM-POSITIF	3	3.3	5.2	10		2.6
GRAM-NÉGATIF	6	6.6	6	42	26.2	13.4
FUNGAL	-	-	-	7.1	16.7	12.7

Il convient de noter l'occurrence de cultures polymicrobiennes, qui ne sont pas identifiées séparément.

1 Adapté de Han et al. 1996.

2 Adapté de Mollan et al. 2007.

3 Adapté de Pijl et al. 2010.

4 Adapté de Jambulingam et al. 2010.

5 Adapté de Kunimoto et al. 1999. « Gram-positif » inclut 46,8 % de coques et 6,3% de bacilles.

CNS spécifié en tant que *S. epidermidis*. La *Ps. aeruginosa* représentait 19,8 % des microbes « Gram-négatifs ».

6 Adapté de Sheng et al. 2011.

STAPHYLOCOQUE DORÉ MÉTHICILLINORÉSISTANT (MRSA) ET S. EPIDERMIDIS (MRSE), ET RÉSISTANCE ACCRUE AUX ANTIBIOTIQUES TOPIQUES COURANTS

Le problème des infections potentielles par MRSA et MRSE attire de plus en plus l'attention car de plus en plus de souches résistantes apparaissent dant de plus en plus d'isolats répandus de part le monde. En 2010, Major et associates, du Bascom Palmer Eye Institute (États-unis), ont signalé 41 % de cas d'endophtalmies après MRSA sur 32 cas d'endophtalmie provoquée par le *Staphylocoque doré* (après plusieurs interventions chirurgicales oculaires) dans une série rétrospective entre le 1er janvier 1995 et le 1er janvier 2008. Il est intéressant de noter que les isolats de MRSA affichaient un taux de résistance de 62 % à la quatrième génération de fluoroquinolones, la moxifloxacinine et la gatifloxacinine [voir Fig. 1, Major et al, AJO 2010]. Dans ces séries, comme dans le rapport Ocular TRUST, les MRSA étaient fortement sensibles au triméthoprime, mais peu sensibles aux fluoroquinolones et autres agents. Dans le rapport Ocular TRUST, 15,2 % d'isolats de MRSA seulement étaient sensibles aux fluoroquinolones testées.

L'incidence de MRSA/E signalée dans les infections oculaires varie selon les régions du monde et un certain nombre de rapports récents en provenance d'Asie constatent des proportions relativement élevées dans les échantillons conjonctivaux. Nous encourageons le lecteur à être attentif aux tendances locales en matière de sensibilité/résistance aux bactéries. La carte ci-dessous identifie la proportion d'isolats de *Staphylocoque doré* méthicillinorésistant identifiés dans les pays participant en Europe (il convient d'envisager la possibilité que les taux de résistance indiqués aient varié, ou augmenté, pendant la période de l'étude ESCRS, vis-à-vis des mesures de contrôle d'infection mises en œuvre).

Toutefois, aucun cas d'endophtalmie MRSA ne s'est produit pendant l'étude de l'ESCRS (les patients à haut risque, comme ceux des maisons de soins, ont été exclus de l'étude)⁴. Il convient de noter que tous les isolats de streptocoques étaient résistants à la gentamicine, en cohérence avec la faible activité de cet agent à l'encontre du *Streptocoque* spp. Dans l'étude réalisée par Shorstein and associates² un seul cas de MRSA a été identifié, survenu en 2008 chez un patient qui n'avait pas reçu d'antibiotique intracamerulaire mais des gouttes de tobramycine après l'opération.

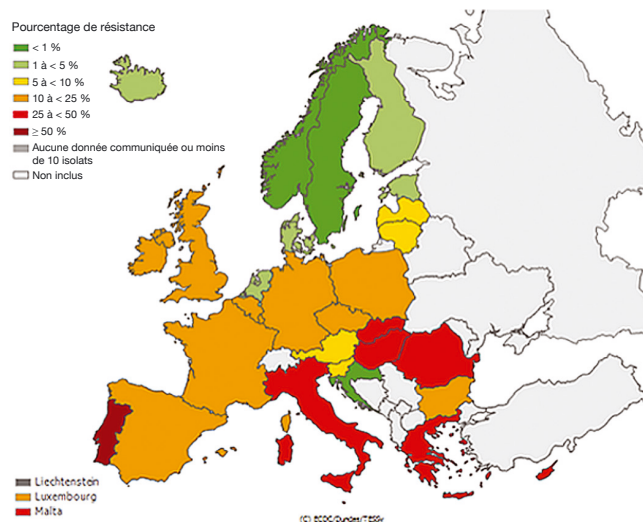
Dans l'étude ESCRS, 3 souches de *S. epidermidis* considérées comme résistantes à l'oxacilline (résistance définie avec les MIC de 0,75 et 1 mcg/mL) furent isolées. Deux de ces souches ont également été classées comme résistantes à la céfuroxime (avec des MIC de 1,5 et 3 mcg/mL ; toutefois les valeurs seuils BSAC et DIN étaient ≤ 4 mcg/mL, le valeur seuil CLSI était ≤ 8 mcg/mL).

Ces rapports soulignent l'importance de réaliser localement des test de sensibilité et d'une bonne compréhension des principes de pharmacocinétique/pharmacodynamique sous-jacents à l'éradication bactérienne, conformément à la description donnée en annexe II des présentes recommandations. Les mesures prises en Europe pour contenir l'infection au MRSA peuvent inclure le dépistage des patients à risque (notamment patients hospitalisés et en soins longue durée). En revanche, la plupart des patients ambulatoires ne sont pas systématiquement soumis à un dépistage du MRSA.

Actuellement, l'antibiotique de référence dans le cadre du traitement de l'infection au MRSA/MRSE est la vancomycine, mais son usage à titre prophylactique est déconseillé ; la vancomycine devrait être réservée pour le traitement. Toutefois, lorsque l'on sait qu'un patient est porteur du MRSA et doit être opéré de la cataracte, la vancomycine intracamerulaire est utilisée dans certains centres et son utilisation semble justifiée dans ce cas-là. La céfuroxime et les fluoroquinolones ne sont pas indiqués pour le traitement du MRSA/E, mais il est toutefois possible que des concentrations très élevées puissent exercer un effet contre les souches non classées comme sensibles selon les définitions de laboratoire standard, même s'il n'existe aucune indication à ce sujet. (se reporter à l'annexe II pour avoir un aperçu des profils de temps/destruction pour l'éradication des bactéries). L'antisepsie

préopératoire de la surface oculaire avec de la PVI (ou de la chlorhexidine), comme indiqué ci-dessous, est un point essentiel de la prophylaxie. La povidone iodée a une activité contre le MRSA/E, même si les courbes de temps/concentration/destruction signalées varient.

Figure 1.



Proportion d'isolats de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (MRSA) en Europe en 2011
Reproduit à partir de la base de données ECDC

5 INCIDENCE DE L'ENDOPHTALMIE APRÈS UNE OPÉRATION DE LA CATARACTE

À l'heure actuelle, les taux d'endophtalmie ont considérablement baissé dans les pays où l'injection intracaméculaire a été adoptée en tant que méthode prophylactique de routine après une opération de la cataracte. La plupart des centres utilisaient de la céfuroxime intracaméculaire suite aux résultats publiés dans l'étude de l'ESCRS en 2007 et les rapports initiaux provenant de Suède.

Le tableau 7 montre la baisse très importante du taux d'endophtalmie avec des taux passant de 0,3 à 1,2% avant

l'utilisation de la céfu IC à des taux de 0,014-0,008% après injection de céfu à la fin de l'opération, soit 7 à 28 fois moins des taux d'endophtalmie postopératoire.

Les résultats de trois séries où la céfazoline intracaméculaire a été injectée à la fin de l'opération de la cataracte sont également indiqués dans le tableau 8.

Tableau 7. Incidence (% , nombre de patients) signalée d'endophtalmie postopératoire avec/sans administration de céfuroxime intracaméculaire (IC)

AVEC CI CÉFUOXIME	SANS CI CÉFUOXIME	PAYS	RÉFÉRENCE (nombre de patients)
0,048	0,35 ^a	Suède	Lundstrom, ⁵ 2007 - (225 000)
0,05	0,35	9 pays ^b	Étude de l'ESCRS, ¹ 2007 - (16 000)
0,044 (2 289) ^c	1 238 (2 826) ^c	France	Barreau, ⁶ 2012 - (5 115 total) ^c
0,08 (3 971) ^d	0,55 (4 219) ^d	Afrique du Sud	Van der Merwe, ⁷ 2012 (8 190 total) ^d
0,014 ^e	0,31 ^f	États-Unis	Shorstein, ² 2013 (16 264) ^{e,f}
0,043 (7 057) ^g	0,59 (6 595) ^g	Espagne	Garcia-Saenz, ⁸ 2010 - (13 652 total) ^g
0,039 (12 868) ^h	0,59 (6 595) ^h	Espagne	Rodríguez-Caravaca, ⁹ 2013 (19 463) ^h
0,027 (455 054) ⁱ	0,39 ⁱ	Suède	Friling, ³ 2013 (464 996)

a. Dans le sous-groupe de 11 000 patients sans céfuroxime intracaméculaire.

b. Pays inclus : Autriche, Belgique, Allemagne, Italie, Pologne, Portugal, Espagne, Turquie, Royaume-Uni.

c. Utilisation de céfuroxime IC post-opératoire, 2006-2008 sur 2 289 patients ; utilisation de céfuroxime IC pré-opératoire, 2003-2006, sur 2 826 patients.

d. Utilisation de céfuroxime IC post-opératoire, 2006-2009, sur 3 971 patients ; utilisation de céfuroxime IC pré-opératoire, 2003-2006, sur 4 219 patients.

e. Taux pour la période pendant laquelle la céfuroxime IC a été utilisée sur tous les patients sauf allergie soupçonnée lors du remplacement de la moxifloxacine IC ou de la vancomycine IC.

f. Taux avant utilisation de céfuroxime IC.

g. Utilisation de céfuroxime IC post-opératoire, 2005-2008, sur 7 057 patients ; utilisation de céfuroxime IC pré-opératoire, 1999-2005, sur 6 595 patients.

h. Taux pour 1999-octobre 2005 avant l'administration de céfuroxime IC et pour octobre 2005-2012, après avoir commencé à administrer la céfuroxime IC. Cette série augmente la base de patient de Garcia Saenz 2010.

i. La céfuroxime 1 mg utilisée dans 455 054 cas (0,026 %) ; la moxifloxacine 0,2 mg utilisée dans 6 897 cas (0,029 %) ; dans environ 4 % des cas, une combinaison de céfuroxime 1 mg et d'ampicilline 100 µg a été utilisée.

Tableau 8. Incidence signalée (en %, nombre de patients) d'endophtalmie postopératoire avec/sans utilisation de céfazoline intracaméculaire

AVEC CI CÉFAZOLINE	SANS CI CÉFAZOLINE	PAYS	RÉFÉRENCE (nombre de patients)
0,01 (20 638) ^a	0,064 (29 539) ^a	Singapour	Tan, 2012 (50 177)
0,05 (13 305) ^b	0,63 (11 696) ^b	Espagne	Romero-Aroca, 2012 (25 001)
0,047 (12 649) ^c	0,422 (5 930) ^c	Espagne	Garat 2009 (18 579)

a. De juillet 1999 à juin 2006, administration sous-conjonctivale de céfazoline et d'autres agents à l'issue de l'opération. De juillet 2006 au 30 juin 2010, la céfazoline a été remplacée par l'injection intracaméculaire.

b. De janvier 1996 à décembre 2002, pas d'administration de céfazoline par voie intracaméculaire. De janvier 2003 à décembre 2009, les patients ont reçu de la céfazoline 1 mg par voie intracaméculaire à l'issue de l'opération.

c. De janvier 2002 à décembre 2003, pas d'administration de céfazoline intracaméculaire. De janvier 2004 à décembre 2007, administration aux patients de céfazoline intracamérale 2,5 mg à la fin de l'opération.

CONTEXTE HISTORIQUE DES TAUX D'ENDOPHTALMIE

Au cours des 50 dernières années, les taux d'endophtalmie postopératoire signalés ont fluctué, parallèlement aux avancées en matière de techniques chirurgicales, comme l'ICCE sans suture, mais aussi l'ICCE avec suture, l'ECCE avec IOL et sutures, la phacoémulsification, initialement avec élargissement de l'incision pour accueillir l'IOL rigide, puis phacoémulsification avec petite IOL d'incision, entre autres facteurs. Le recours aux microscopes chirurgicaux, et les améliorations apportées à ces derniers ont également largement contribué à la qualité globale de la procédure chirurgicale.

Au début du 20^{ème} siècle, l'incidence de l'endophtalmie après une opération de la cataracte était assez élevée, 10 % environ. L'introduction de l'ECCE (extraction de cataracte extracapsulaire) moyennant une incision sclérale ou limbale, ainsi que l'amélioration de l'hygiène, ont permis de réduire ce taux d'infection (v. 1970-1990) à environ 0,12 % en Europe et 0,072 % aux États-Unis. Sur la période 1990 - 2000, les taux d'endophtalmie signalés variaient considérablement, avec en fait une hausse après l'introduction de la phacoémulsification et des CCI (incisions de la cornée claire), avec quelques études rétrospectives affichant des taux situés entre 0,3 et 0,5 %.

On a assisté ces dernières années à une certaine controverse à propos des taux d'endophtalmie dans les centres chirurgicaux aux États-Unis qui faisaient état de taux déjà aussi faibles que ceux obtenus dans les pays européens utilisant une injection intracaméculaire, probablement à cause de l'utilisation plus agressive des gouttes d'antibiotiques périopératoires au lieu de l'injection intracaméculaire. Ces rapports reflétaient toutefois des séries ou des centres individuels. Ils étaient par ailleurs

rétrospectifs et non basés sur une population. Une analyse de l'endophtalmie postopératoire dérivée de la base de données américaine Medicare de 2003-2004, faisait apparaître que les taux d'endophtalmie pouvaient varier considérablement entre les états individuels et selon la fréquence d'opérations par chirurgien. [Keay 2012]

Dans le récent rapport publié aux États-Unis², avant l'introduction d'antibiotiques par voie intracaméculaire, le taux basal dans la région de Californie du nord était très proche du taux indiqué dans le groupe témoin A de l'étude de l'ESCRS (près de 0,35 %), ce qui permet de penser que ce chiffre pourrait être plus proche d'un véritable taux basal. Les résultats de ces 2 études sont cohérents avec les taux de référence d'endophtalmie de l'étude ESCRS⁵, où les taux contextuels d'endophtalmie postopératoire étaient très proches (0,31 %, Shorstein ; 0,35 %, groupe d'étude A de l'ESCRS ; 0,35%, sous-groupe Lundstrom sans céfuroxime IC). Les tableaux 7 et 8 indiquent les taux d'endophtalmie de base les plus hauts, tous au-dessus de 0,3 %, qui prévalaient *avant* l'introduction d'une injection intracaméculaire après l'opération de la cataracte.

Les résultats soulignent maintenant qu'il est vrai que les taux d'endophtalmie varient selon les régions du globe, les centres chirurgicaux et les populations. Par ailleurs, chaque chirurgien peut faire face à des risques spécifiques qui peuvent impacter chacun de ses patients et augmenter le risque d'infection.

En dehors de l'Europe et de l'Amérique du nord, il peut s'avérer encore plus urgent de s'attaquer à l'endophtalmie postopératoire, puisque les taux d'infection relevés dans les pays en voie de développement sont souvent plus élevés, et les pathogènes à l'origine de l'infection plus difficiles à traiter.

RÉDUCTION DU TAUX D'ENDOPHTALMIE APRÈS LE DÉBUT DE LA PROPHYLAXIE ANTIBIOTIQUE INTRACAMÉULAIRE

Point important : il est universellement acquis que l'injection IC de cefu 1mg à la fin de l'opération diminue significativement les taux d'endophtalmie postopératoire. Les tableaux 7 et 8 font apparaître l'énorme diminution des taux d'infection après l'introduction des antibiotiques par voie intracaméculaire à titre d'intervention prophylactique standard.

Le récent rapport publié par Rodríguez-Caravaca et associés⁹ en Espagne, qui élargit le rapport 2010 de Garcia-Saenz, montre que les taux d'endophtalmie ont chuté de 0,59 % à 0,039 % (5/12 868 cas), après adjonction de la céfuroxime intracaméculaire (Tableau 7). Pendant la période 1999 - octobre 2005, sur 6 595 cas, le taux d'endophtalmie était de 0,59 % (39/6 595 cas), avec un régime prophylactique comprenant de la PVI (ou de la chlorhexidine), de l'ofloxacine postopératoire 0,3 % et des gouttes de dexaméthasone 0,1 %, ainsi que de la gentamicine 20 mg en sous-conjonctival pour les cas d'anesthésie rétrobulbaire. Pendant la période comprise entre octobre 2005 et décembre 2012, la céfuroxime intracaméculaire 1 mg (ou de vancomycine chez les patients allergiques) a été adjointe au régime, avec une baisse approximative par 15 des taux d'endophtalmie.

L'actualisation de 2013 du registre national suédois de la cataracte³ signale une incidence de 0,029 % pour 464 996 opérations de la cataracte sur une période de six ans, et fait aussi apparaître l'ajout d'une goutte d'antibiotique topique, n'apporte pas un bénéfice clinique évident en comparaison à l'intervention d'antibiotique intracaméculaire.

Rapport présenté par Shorstein et Associates (États-Unis) 2013

Un intéressant rapport publié récemment aux États-Unis² présente des données provenant d'un centre de Californie du nord, qui permet d'effectuer une comparaison avec les résultats de l'étude de l'ESCRS en Europe.

L'étude nord-américaine évalue les taux d'endophtalmie sur trois périodes de temps, qui reflète une hausse progressive de l'utilisation de la céfuroxime IC (tableau 9) : avant septembre 2007, pas d'injection intracaméculaire ; de septembre 2007 à décembre 2009, administration de céfuroxime 1 mg sauf dans les cas de rupture de la capsule postérieure ou allergie soupçonnée à la pénicilline/céphalosporine ; de janvier à décembre 2011, antibiotique intracaméculaire administré dans tous les yeux y compris ceux avec rupture de la capsule postérieure et allergie soupçonnée à la pénicilline/céphalosporine (moxifloxacine et vancomycine ont été utilisées dans ces cas d'allergie).

Tableau 9. Taux d'endophtalmie en baisse avec l'augmentation de l'administration d'antibiotiques par voie intracaméculaire

Taux d'endophtalmie postopératoire en baisse après l'injection d'antibiotiques par voie intracaméculaire dans un service d'ophtalmologie en Californie du nord		
Taux d'endophtalmie		
2007	Céfuroxime IC pré-op.	0,31 %
2007-2009	Exclusion allergie/PCR	0,143 % 2,2 x
2010-2011	Tous les patients	0,014 % 10,2x

Adaptation à partir de la référence²

La réduction globale des taux d'endophtalmie (de la période pré-injection d'IC, au moment où tous les patients ont reçu les injections IC) se situait entre 0,31 % et 0,014 %, soit 22 fois moins ! (ce rapport souligne également l'efficacité de la céfuroxime intracaméculaire dans les cas de rupture capsulaire postérieure). Ces conclusions apportent un soutien formidable à celles de l'étude de l'ESCRS en ce qui concerne l'injection intracaméculaire, en particulier du fait que l'usage de gouttes d'antibiotique topique n'était pas restreint dans l'étude nord-américaine.

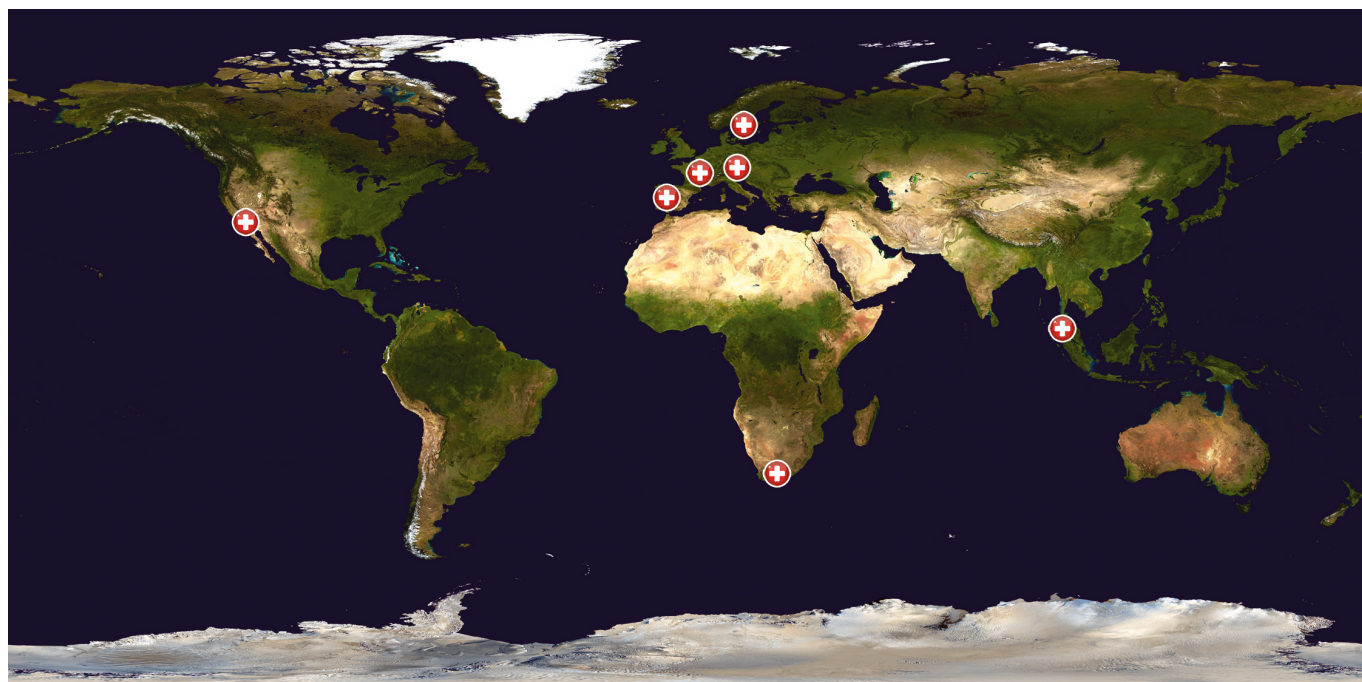
Une étude récente réalisée à Singapour vient également appuyer l'injection intracaméculaire pour les cas utilisant de la céfazoline, plutôt que la céfuroxime. Tan et associés (2012) (tableau 8)

ont évalué les taux d'endophtalmie postopératoire avant et après l'instauration de la céfazoline intracaméculaire au terme de l'opération. La prophylaxie sur des périodes antérieures comprenait céfazoline sous-conjonctivale, gentamicine et dexaméthasone ; la céfazoline sous-conjonctivale était ensuite remplacée par l'injection de céfazoline intracaméculaire, les autres interventions restant similaires. Les taux d'endophtalmie avant la céfazoline IC étaient de 0,064 % (29 539 patients). Ils sont toutefois descendus à 0,01 % (20 638 patients) avec l'adjonction de céfazoline intracaméculaire aux régimes prophylactiques, soit des taux d'endophtalmie divisés par 6 environ.

Romero-Aroca⁹ décrit également les résultats avant et après l'administration de routine d'une injection de céfazoline intracaméculaire à la fin de l'opération de la cataracte. Après l'instauration de l'injection intracaméculaire (précédant la date de l'étude de l'ESCRS), les taux d'endophtalmie postopératoire étaient divisés par 12 environ (tableau 8). Garat (2009) a signalé une division par presque 9 des taux d'endophtalmie postopératoire lorsque la céfazoline intracaméculaire a été mise en place après les procédures de phacoémulsification.

Ces ajouts plus récents à la documentation, provenant du monde entier (figure 2) viennent également appuyer les conclusions fondamentales de l'étude de l'ESCRS sur la prophylaxie de l'endophtalmie et l'avantage clinique de l'injection de céfuroxime intracaméculaire.

Figure 2. Études rapportées faisant intervenir la prophylaxie antibiotique intracaméculaire



6 ÉTUDE RELATIVE À LA VITRECTOMIE DE L'ENDOPHTALMIE (EVS)

L'étude sur la vitrectomie après endophtalmie¹⁰ (EVS), réalisée aux États-Unis de 1990 à 1995, sous la direction de Bernard Doft MD, avec le soutien du National Eye Institute (NEI) a servi de toile de fond importante pour l'étude de l'ESCRS. Celle-ci avait pour but : d'enquêter sur le rôle de la vitrectomie initiale par la pars plana dans la prise en charge de l'endophtalmie bactérienne postopératoire ; de déterminer le rôle des antibiotiques intraveineux dans le cadre de la prise en charge ; et de déterminer quels facteurs, en dehors du traitement, pouvaient prévoir les résultats de l'endophtalmie bactérienne postopératoire.

L'étude a assigné de manière aléatoire les patients, ayant développé une endophtalmie aigüe après opération de la cataracte, aux antibiotiques intravitréens et à l'un des 4 groupes de traitement, selon une conception factorielle 2x2, afin d'évaluer le rôle de la vitrectomie et des antibiotiques intraveineux, de la manière suivante :

- 1) Vitrectomie + antibiotique intraveineux
- 2) Vitrectomie, sans antibiotiques intraveineux
- 3) Tap-biopsie + antibiotique intraveineux
- 4) Tap-biopsie, sans antibiotiques intraveineux

Vitrectomie : Les résultats pour l'acuité visuelle et la transparence du milieu au bout de 9 mois dans le cas de la vitrectomie étaient les suivants :

- les patients percevant les mouvements des mains, ou mieux, ne présentaient pas de bénéfice à avoir une vitrectomie immédiate,
- les patients présentant une acuité visuelle de perception de la lumière seulement tiraient considérablement profit de la vitrectomie immédiate, avec :
 - fréquence 3 fois plus élevée d'obtention d'une vision de 20/40, voire meilleure

- deux fois plus de chance d'obtention d'une vision 20/100 ou mieux

- réduction de moitié du risque de perte grave de la vision < 5/200.

Antibiotique intraveineux : il n'y avait pas de différence statistique tant sur l'acuité visuelle finale que sur la transparence du milieu entre les patients ayant reçu ou non des antibiotiques systémiques.

L'étude concluait que les patients présentant une vision de mouvement des mains ou meilleure pouvaient être traités par robinet ou biopsie ; pour les patients présentant une acuité visuelle se limitant à la perception de la lumière, il convenait d'envisager une PPV (vitrectomie par la pars plana) immédiate ; les antibiotiques intraveineux n'affichaient aucun bénéfice. Les résultats de l'étude EVS sont présentés ici pour apporter une perspective historique (mais il ne sont pas forcément représentatifs de la pratique clinique actuelle).

L'EVS a exclu les cas les plus graves (ceux dont l'acuité visuelle LP était nulle à la présentation, ou dont la clarté des milieux était considérée comme insuffisante pour effectuer une vitrectomie en toute sécurité). Sur les 855 patients présentant une endophtalmie dans les 6 semaines, 510 répondaient aux critères de recevabilité et finalement 420 patients ont été recrutés. Il est possible que cela ait biaisé les résultats vers une issue plus favorable.

Ces conclusions étaient celles de l'étude EVS, publiée en 1995, toutefois les conclusions tirées de cette étude ne reflètent pas forcément les lignes directrices actuelles de l'ESCRS. Certains aspects de cette étude, ainsi que le rôle potentiel de l'administration systématique d'antibiotiques, sont traités plus en détail ci-après.

7 ÉTUDE DE L'ESCRS SUR LA PROPHYLAXIE DE L'ENDOPHTALMIE APRÈS OPÉRATION DE LA CATARACTE

La documentation offre des données limitées qui ne permettent pas vraiment aux cliniciens de prendre des décisions rationnelles et éclairées quant au choix des interventions prophylactiques dans le cadre de l'opération de la cataracte. Étant donné qu'un très grand nombre de patients doivent participer à des essais cliniques prospectifs et randomisés, peu d'essais pourront être menés à bien. Une seule étude a relevé ce défi et donné des résultats importants sur le plan statistique, qui définissent clairement la valeur d'une seule intervention - l'injection intracaméculaire.

L'étude de l'ESCRS sur la prophylaxie de l'endophtalmie postopératoire suite à une opération de la cataracte a présenté ses résultats en 2007. Ceux-ci décrivaient les taux d'endophtalmie dans quatre groupes d'études évaluant les effets de quatre régimes prophylactiques périopératoires¹. L'étude avait été principalement conçue pour répondre à une question fondamentale, à savoir : est-ce que les antibiotiques périopératoires préviennent l'endophtalmie, et si c'est le cas, comment doivent-ils être administrés (par voie intracaméculaire ou topique) ? L'étude a

également permis d'établir un taux contextuel d'endophtalmie postopératoire dans les pays européens participants.

CONCEPTION DE L'ÉTUDE DE L'ESCRS

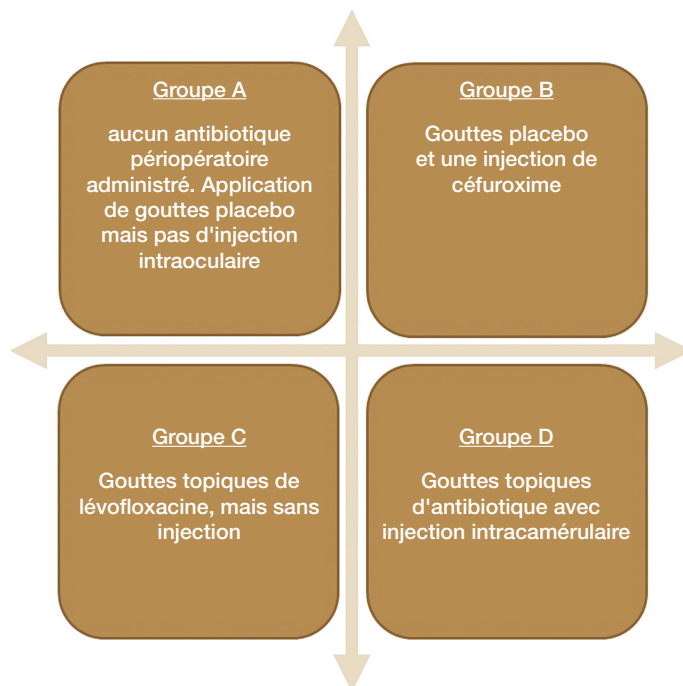
L'étude de l'ESCRS a évalué les effets d'une injection intracaméculaire de céfuroxime 1mg au terme de l'opération, et a ensuite comparé les taux d'endophtalmie postopératoire avec d'autres groupes d'étude faisant intervenir des gouttes d'antibiotique périopératoires, comparés à des groupes témoins. Les sous-groupes de l'étude sont indiqués dans le tableau 10 ci-contre. Réalisée avec plus de 16 000 patients, répartis sur 23 centres médicaux dans 9 pays européens, l'étude de l'ESCRS a permis de délimiter l'effet prophylactique de quatre interventions à l'aide d'une conception factorielle 2x2 de manière prospective et randomisée. Pour des questions d'éthique, il n'y a pas eu d'injection intracaméculaire placebo ; toutefois, l'administration de gouttes d'antibiotique topique (lévofloxacine) a été masquée.

Les 4 groupes d'étude ont reçu de la PVI (povidone iodée) préopératoire standard, ainsi que des gouttes de lévofloxacine topique quatre fois par jour (QID) en postopératoire pendant 6 jours. Le groupe (Groupe A) ayant reçu uniquement ces traitements de base était considéré comme le groupe « témoin », puisque les principes éthiques exigeaient qu'il s'agisse d'un « traitement minimum » plutôt que d'un témoin absolu. Les variables étaient 1) l'injection intracaméculaire de 1 mg de céfuroxime au terme de l'opération, et 2) l'administration d'un régime intensif de dose à raison de 3 gouttes de lévofloxacine, chaque goutte espacée de 5 minutes, également administrée au terme de l'opération, avec deux gouttes administrées en préopératoire, à 30 minutes d'intervalle (30 et 60 minutes avant l'opération). La conception de l'étude a permis d'effectuer des comparaisons transversales entre les 4 groupes d'étude.

Le critère d'évaluation de l'étude était l'endophtalmie infectieuse, qu'elle soit démontrée ou présumée. Des échantillons ont été prélevés pour les tests de laboratoire dans la chambre antérieure et dans la cavité vitréenne, afin d'analyser la coloration de Gram, la culture et la PCR (réaction en chaîne de la polymérase). Si l'un de ces 3 tests de laboratoire était positif, on considérait que le patient avait une endophtalmie infectieuse démontrée.

L'étude de l'ESCRS a ajouté l'utilisation de la PCR aux méthodes de laboratoire conventionnelles de coloration de Gram et de culture microbiologique, afin d'identifier les organismes responsables dans les cas d'endophtalmie postopératoire. Les échantillons prélevés dans 24 centres d'ophtalmologie ont été envoyés à 9 laboratoires de microbiologie et à 2 laboratoires européens de biologie moléculaire (Regensburg, en Allemagne et Alicante en Espagne). Sur les 29 cas d'endophtalmie présumée chez 16 603 patients, 20 cas avaient une endophtalmie infectieuse démontrée selon l'une des méthodes de tests, voire plusieurs. Parmi ceux-ci,

Tableau 10. Conception factorielle 2X2 de l'étude de l'ESCRS



14/20 étaient positifs à la culture et tous sauf un étaient également positifs par PCR. Les autres 6/20 étaient positifs par PCR mais négatif par coloration de Gram ou culture. Neuf patients sur 29 sont restés négatifs quelle que soit la méthode de test.

RÉSULTATS DE L'ÉTUDE DE L'ESCRS

L'étude de l'ESCRS a constaté que le risque de contracter une endophtalmie postopératoire était considérablement réduit, d'environ 5 fois, avec une injection intracaméculaire de 1mg de céfuroxime au terme de l'opération ($p=0,001$ pour l'endophtalmie présumée ; $p=0,005$ pour l'endophtalmie démontrée). Sur les 4 groupes d'étude de l'ESCRS, le taux d'incidence le plus faible a été observé dans le Groupe D, faisant intervenir la céfuroxime intracaméculaire et la lévofloxacine topique péri-opératoire. Ce taux s'élevait à 0,049 % pour l'endophtalmie présumée et à 0,025 % pour l'endophtalmie démontrée. Les taux d'endophtalmie dans les 4 groupes d'étude sont présentés dans le tableau 11.

Cinq cas d'endophtalmie se sont présentés dans les groupes traités à la céfuroxime dans le cadre de l'étude de l'ESCRS. Ceux-ci comportaient 3 isolats de staphylocoques à coagulase négative (CNS) classés comme résistants à la céfuroxime (voir la section consacrée à la microbiologie ci-dessus). En sous-analyse, le bénéfice de la céfuroxime était plus important contre les souches streptocoques causales que contre les souches CNS, bien que certains effets additifs aient pu se produire entre la céfuroxime et les gouttes de lévofloxacine topique.

Bien que l'étude de l'ESCRS ait été réalisée dans plusieurs pays d'Europe, aucun cas de MRSA et aucun cas d'endophtalmie due aux organismes Gram-négatifs n'ont été constatés dans celle-ci,

et aucun cas d'endophtalmie due à des souches streptocoques ne s'est produit dans les groupes traités à la céfuroxime.

On peut tirer une observation importante de ces résultats : la proportion d'infections streptocoques, où les souches virulentes de ces organismes qui produisent des exotoxines, ou sous-produits toxiques, sont particulièrement destructrices pour les tissus oculaires. Cela semble évident dans le tableau 12, qui propose une comparaison des résultats visuels entre les cas d'infection à staphylocoque et ceux d'infections à streptocoques. L'infection due aux streptocoques se déclarait plus tôt et entraînait un résultat visuel plus médiocre¹¹.

En dehors des conclusions essentielles autour de la valeur de l'injection intracaméculaire, l'étude évaluait également certains facteurs de risque. L'utilisation de la technique CCI plutôt que de la technique du tunnel scléral était associée à une multiplication par 5,88 du risque d'endophtalmie postopératoire ; avec le matériel optique de la lentille intraoculaire en silicone (par comparaison à l'acrylique) à une multiplication par 3,13 ; et les complications chirurgicales à une multiplication par 4,95. Les chirurgiens les plus expérimentés, et les patients hommes étaient aussi associés à des taux d'endophtalmie plus élevés.

Les caractéristiques des cas d'endophtalmies étaient décrits dans une publication postérieure¹¹. Le tableau 13 indique le délai avant déclaration des signes et symptômes dans les 29 cas

d'endophtalmie survenus dans les 4 groupes d'étude. Il n'y a pas eu de cas de déclaration précoce (1 à 3 jours) d'endophtalmie dans les groupes d'étude de l'ESCRS recevant de la céfuroxime intracaméculaire. Sur les 7 cas survenus entre 4 et 7 jours, 5/7 se sont produits dans des groupes d'étude qui ne recevaient pas de céfuroxime intracaméculaire. Parmi les cas se déclarant à partir de 8 à 14 jours, figurait un cas d'endophtalmie démontrée dans le Groupe B (*S. epidermidis* associé à une cicatrisation de

plaie médiocre) ; un cas non démontré traité à la céfuroxime était associé à une complication chirurgicale. Deux cas démontrés de déclarations tardives (> 14 jours) et deux cas non démontrés se sont produits dans le groupe témoin A qui n'avait pas reçu de céfuroxime intracaméculaire. Nous proposons une comparaison des conclusions de l'ESCRS et de l'EVS à ce sujet dans la section de diagnostic de l'endophtalmie aigüe ci-dessous.

Tableau 11. Incidence de l'endophtalmie dans les groupes d'étude de l'ESCRS¹

<p>Groupe A</p> <p>Tentative de traitement Nombre de patients 4 054</p> <p>Taux d'incidence (%) Total : 0,345 (95 % CI, 0,119-0,579) Prouvé : 0,247 (95 % CI, 0,118-0,453)</p> <p>Per protocole Nombre de patients 3 990</p> <p>Taux d'incidence (%) Total : 0,326 (95 % CI, 0,174-0,557) Prouvé : 0,226 (95 % CI, 0,103-0,428)</p>	<p>Groupe B</p> <p>Tentative de traitement Nombre de patients 4 056</p> <p>Taux d'incidence (%) Total : 0,074 (95 % CI, 0,015-0,216) Prouvé : 0,049 (95 % CI, 0,006-0,178)</p> <p>Per protocole Nombre de patients 3 997</p> <p>Taux d'incidence (%) Total : 0,075 (95 % CI, 0,016-0,219) Prouvé : 0,050 (95 % CI, 0,006-0,181)</p>
<p>Groupe C</p> <p>Tentative de traitement Nombre de patients 4 049</p> <p>Taux d'incidence (%) Total : 0,247 (95 % CI, 0,119-0,454) Prouvé : 0,173 (95 % CI, 0,070-0,356)</p> <p>Per protocole Nombre de patients 3 984</p> <p>Taux d'incidence (%) Total : 0,251 (95 % CI, 0,120-0,461) Prouvé : 0,176 (95 % CI, 0,071-0,362)</p>	<p>Groupe D</p> <p>Tentative de traitement Nombre de patients 4 052</p> <p>Taux d'incidence (%) Total : 0,049 (95 % CI, 0,006-0,178) Prouvé : 0,025 (95 % CI, 0,001-0,137)</p> <p>Per protocole Nombre de patients 4 000</p> <p>Taux d'incidence (%) Total : 0,050 (95 % CI, 0,006-0,181) Prouvé : 0,025 (95 % CI, 0,001-0,139)</p>

Les traitements par groupe d'étude sont décrits dans le tableau 3

Tableau 12. Résultat visuel associé aux souches bactériennes dans l'étude de l'ESCRS

<p>INFECTIONS À STAPHYLOCOQUES</p> <p>Plage VA finale dans 11 cas : 6/6 - 6/24 (20/20 - 20/80) Pas de cas légalement aveugle, c'.à.d. : 6/60 (20/200) ou inférieur</p>
<p>INFECTIONS À STREPTOCOQUES</p> <p>Plage VA finale dans 8 cas : plage 6/6 - pas de perception de lumière (NLP) 5 cas légalement aveugle Les 5 cas étant dus au Streptocoque Pas d'administration de céfuroxime dans les 5 cas</p>

Tableau 13. Délai avant déclaration des signes et symptômes dans 29 cas d'endophtalmies (étude de l'ESCRS)

JOURS AVANT LE DÉBUT	CAS		
	Total	Démonstré	Non démontré
1 - 3	9	8	1
4 - 7	9	7	2
8 - 14	7	3	4
> 14	4	2	2

Adapté de la référence 11

8 PRISE DE CÉFUROXIME À TITRE PROPHYLACTIQUE DANS LE CADRE DE L'ENDOPHTALMIE POSTOPÉRATOIRE

La figure 2 (page 9) indique le nombre de sites et de pays ayant obtenu des bénéfices dans le cadre de la prophylaxie de routine avec de la céfuroxime intracaméculaire pendant l'opération de la cataracte. Ces rapports attestent par ailleurs de la baisse importante des taux d'endophtalmie une fois la pratique mise en place. Indépendamment des centres répartis dans les 9 pays participant à l'étude de l'ESCRS, la Suède, la France, l'Afrique du sud, Singapour et une région des États-Unis signalent l'utilisation habituelle de la céfuroxime intracaméculaire ou d'un autre antibiotique à la fin de l'opération de la cataracte.

Suite aux conclusions publiées en Suède, les chirurgiens suédois administrent à présent de manière routinière une injection intracaméculaire de 1 mg de céfuroxime diluée dans 0,1 ml de solution saline normale à la fin de l'opération de phacoémulsification. La technique, mise au point en Suède^{12, 13}, permet à l'heure actuelle d'obtenir des données sur plus d'1 million de patients^{3, 5}, avec des études rétrospectives et prospectives appuyant l'efficacité de l'injection de céfuroxime intracaméculaire.

Un récent rapport¹⁴ a enquêté sur le taux de prise d'injection de céfuroxime intracaméculaire à la fin de l'opération de la cataracte en Europe. Au total, 193 chirurgiens ophtalmologistes ont participé à cette enquête ; 74 % ont déclaré utiliser systématiquement, ou normalement, des antibiotiques par voie intracaméculaire

dans le cadre des interventions de la cataracte. Ce chiffre indique une hausse importante du taux d'usage approximatif de 60 % mentionné dans l'enquête réalisée par l'ESCRS en 2010 auprès de ses membres [Leaming 2011], et plus si l'on part du taux d'utilisation de céfuroxime de 55 % mentionné pour les chirurgiens ophtalmologistes en Grande-Bretagne en 2009 [Gore 2009]. Le recours aux antibiotiques par voie intracaméculaire chez les adhérents de l'ASCRS (American Society of Cataract and Refractive Surgery), association basée aux États-Unis, dans la même enquête Leaming réalisée en 2010, était à la traîne (près de 23 %) et n'avait pas beaucoup augmenté par rapport aux données de 2007 [Chang 2007] ; néanmoins, environ 82 % des personnes interrogées dans le cadre de l'enquête de l'ASCRS ont déclaré qu'elles utiliseraient probablement des antibiotiques par voie intracaméculaire s'ils étaient disponibles dans le commerce. La raison la plus couramment invoquée pour justifier la non-utilisation était simplement le manque de disponibilité commerciale d'un produit approprié.

Les recommandations de pratique privilégiée publiées par l'American Academy of Ophthalmology in 2011 indiquent que « seuls les antibiotiques par voie intracaméculaire à la fin de l'intervention permettent de garantir des niveaux d'antibiotiques sur une période de temps prolongés. (AAO)

CÉFUROXIME

La céfuroxime appartient à la catégorie d'antibiotiques bêta-lactame, avec une activité importante contre les bactéries Gram-positives couramment impliquées dans les cas d'endophtalmie postopératoire, comme *Streptococcus* spp. et *Staphylococcus* spp. (sauf le MRSA, le MRSE et *Enterococcus faecalis*). Son action consiste à inhiber la synthèse de la paroi cellulaire par liaison avec les sites PBP (protéine fixatrice de la pénicilline), entraînant une lyse bactérienne. Beaucoup de bactéries Gram-négatives sont sensibles (sauf *Pseudomonas aeruginosa*).

Aprokam[®] a été récemment approuvé par l'agence européenne des médicaments (EMA), l'équivalent européen de la FDA. Il est disponible sous forme de produit commercial contenant de la céfuroxime 50 mg en poudre, pour solution et pour injection intracaméculaire à la fin de l'opération de la cataracte. Le produit était commercialisé en 2012 avec une indication de prophylaxie antibiotique de l'endophtalmie postopératoire après une opération de la cataracte, et au moment de la rédaction de ces recommandations, il était disponible dans 16 pays européens, avec une prévision d'expansion dans 5 autres pays en 2014. Le flacon est prévu pour un usage unique d'une dose injectable de 1 mg de céfuroxime dans un volume de 0,1 mL.

La monographie décrit les valeurs suivants en tant que valeurs épidémiologiques seuil (ECOFF) pour la céfuroxime :

- *Staphylococcus aureus*, ≤ 4 mcg/mL
- *Streptococcus pneumoniae*, ≤ 0,125 mcg/mL
- *Escherichia coli*, ≤ 8 mcg/mL

- *Proteus mirabilis*, ≤ 4 mcg/mL
- *Haemophilus influenzae*, ≤ 2 mcg/mL

Chez les patients présentant un risque d'infection par des souches résistantes comme le MRSA, il est recommandé d'utiliser un autre agent. La notice d'Aprokam[®] (www.medicines.co.uk) cite également des niveaux moyens de céfuroxime intracaméculaire de 2 614 +/- 209 mg/L (10 patients) à 30 secondes et 1 027 +/- 43 mg/L (9 patients) à 60 minutes après administration du médicament¹² (notez que mg/L est équivalent à mcg/mL).

Lorsque la céfuroxime a été initialement choisie à titre de prophylaxie intracaméculaire il y a quelques années, un certain nombre de caractéristiques la distinguait des céphalosporines de « première génération » comme la céfazoline. En tant que céphalosporine de « deuxième génération », son spectre d'activité antibactérienne s'étendait à un certain nombre de germes Gram-négatifs où son activité était supérieure à la première génération de céphalosporines.

La céfuroxime possède une action bactéricide, avec des effets de destruction bactérienne liés à la durée pendant laquelle les niveaux de céfuroxime excèdent les CMI microbiens. Des effets de destruction maximum se produisent avec les céphalosporines à 4-5 fois le CMI. On peut donc aussi considérer les céphalosporines comme des agents « dépendants de la concentration » et des antibiotiques « dépendants de la durée ». La céfuroxime comme la céfazoline sont contre-indiquées dans les cas de MRSA/E ou *Enterococcus faecalis*. L'utilisation chez les patients allergiques à la pénicilline est traitée dans la section 15 des présentes lignes

recommandations. Chez les patients allergiques à la pénicilline, il est plus sûr d'utiliser la céfuroxime qui ne partage pas de chaîne latérale similaire avec la pénicilline, plutôt que d'autres céphalosporines comme la céfazoline (traitée plus en détail à la section 15 des présentes lignes directrices).

Si la céfuroxime n'est pas disponible dans le commerce, et que l'on doit utiliser une préparation extemporanée, des conseils pour la préparation sont indiqués ci-dessous et dans l'annexe I. La préparation extemporanée doit utiliser la céfuroxime pour usage parentéral breveté, dilué à une concentration de 10 mg/mL avec une solution saline stérile normale à 0,9 % (pour dispenser la dose de 1 mg/0,1 mL pour l'injection intracaméculaire).

Après avoir vérifié l'étanchéité de l'incision, la céfuroxime est injectée au terme de l'opération.

Remarque : Il est possible que l'application intracaméculaire d'antibiotiques, notamment céfuroxime, vancomycine, aminosides ou autres, ne soient pas autorisés par l'organisme de réglementation et soient donc dispensés à la discrétion du chirurgien. Les cliniciens doivent connaître les implications propres à chaque pays en ce qui concerne la responsabilité, l'assurance médicale et le remboursement.

Autres antibiotiques utilisés par voie intracaméculaire

L'utilisation d'antibiotiques par injection intracaméculaire est aussi décrite dans la documentation, mais plusieurs d'entre eux présentent certains inconvénients. La vancomycine s'avère très efficace contre les bactéries Gram-positif, mais d'une efficacité quasi nulle contre les bactéries Gram-négatif. Cet antibiotique important doit être réservé aux cas de souches Gram-positives résistantes, comme le MRSA, et non administré au hasard ou à titre de prophylaxie générale. En revanche, l'utilisation intracaméculaire est raisonnable chez les porteurs du MRSA qui doivent subir une opération de la cataracte. La gentamicine est active contre beaucoup de souches Gram-négatives, notamment la *Ps. aeruginosa* et aussi contre certains staphylocoques, mais son activité est médiocre contre le *P. acnes* et les streptocoques (ce dernier étant important, virulent et à souches toxigènes parmi les isolats d'endophtalmie). Parfois, le traitement combiné est utilisé lorsqu'il s'avère particulièrement nécessaire. Des consignes de préparation pour de nombreux agents sont indiquées en annexe I.

L'enquête de l'ESCRS publiée en 2011 [Leaming] faisait apparaître que 66,3 % des personnes interrogées utilisaient des antibiotiques par voie intracaméculaire. Parmi celles-ci, 80,3 % utilisaient de la céfuroxime, 12,9 % de la vancomycine et 6,8% de la moxifloxacin.

9 FACTEURS DE RISQUE D'ENDOPHTALMIE POSTOPÉRATOIRE IDENTIFIÉS DANS L'ÉTUDE DE L'ESCRS

Certain facteurs de risque augmentent le taux d'endophtalmie postopératoire après une opération de la cataracte, même s'ils sont aussi difficiles à quantifier et varient selon les séries signalées. Les facteurs de risque identifiés dans le cadre de l'étude de l'ESCRS et les rapports de probabilités (Odds Ratios) correspondants sont indiqués dans le tableau 14.

A) INCISION DE LA CORNÉE TRANSPARENTE ET ENDOPHTALMIE POSTOPÉRATOIRE

Historiquement, on considère que la technique d'incision en cornée claire (ICC) a contribué à une incidence accrue d'endophtalmie après l'opération de phacoémulsification, en raison des changements postopératoires de la pression intraoculaire (PIO), susceptibles de créer une succion et l'afflux consécutif de liquide et de particules extra-oculaires dans la chambre antérieure. Dans le cadre d'une méta-analyse étendue, Taban et associés [Taban 2005] ont identifié la technique ICC dans la phacoémulsification en tant que facteur de risque pendant la période comprise entre 1992 et 2003, pendant laquelle on pouvait constater des taux accrus d'endophtalmie de 0,189 %, par rapport aux taux de 0,074 % observés après incisions tunnélisées sclérales.

Ce facteur de risque (ICC) a été évalué de manière prospective dans l'étude de l'ESCRS, avec des résultats similaires. Les patients soumis à la procédure ICC avaient 5,88 fois plus de chances de contracter une endophtalmie que les patients soumis à la technique du tunnel scléral. Il convient toutefois de considérer ces résultats avec précaution, car sur les 24 centres participants, seulement deux utilisaient habituellement des incisions du tunnel scléral, les autres l'utilisant uniquement de manière occasionnelle.

La construction du tunnel semble un facteur important. Avec une ICS (incision cornéo-sclérale), le tunnel est plus quadrangulaire, tandis qu'avec une ICC les proportions sont souvent deux fois plus larges par rapport au rayon, et donc plus exposées à une béance de la porte d'entrée. Il est donc possible de réduire le risque accru associé à la technique ICC en suturant l'incision cornéenne [Masket 2005]. Toutefois, un travail expérimental récent remet en question cette croyance, en signalant qu'une incision intensifiée non suturée bien construite permettait de réduire l'afflux par rapport à une incision suturée [mai 2013]. Mais, encore une fois, la qualité de la suture pouvait aussi être remise en question.

Dans le cadre d'un examen approfondi réalisé en 2006, Lündstrom a déclaré qu'il n'existait aucune preuve concluante de la relation entre l'incision de la cornée transparente et l'endophtalmie [Lündstrom 2006]. Les données du registre national suédois de la cataracte, qui comportait 225 471 extractions de la cataracte entre janvier 2002 et décembre 2004, affichaient seulement une tendance de risque d'endophtalmie plus élevé avec une ICC⁵.

Tableau 14. Facteurs de risque identifié lors de l'étude de l'ESCRS

Facteur de risque	Rapport de probabilités (Odds Ratio)
Injection intracaméculaire de céfuroxime – administrée ou non	4,92
Cornée transparente (et position) par rapport à l'incision à tunnel scléral	5,88
Type de fermeture de plaie (avec ou sans suture)	Aucune preuve trouvée
Insertion de lentille intraoculaire par injecteur ou pince	Non retenu comme facteur de risque
Type de matériau de la lentille intraoculaire	3,13
Diabétique ou non diabétique	Aucune preuve trouvée
Immuno-suppression ou non	Aucune preuve trouvée
Stérilisation de l'équipement – Comparaison entre jetable et réutilisable	Aucune preuve trouvée
Complications de chirurgie	4,95

Une publication plus récente du même registre (Swedish National Cataract Register)³ ne mentionne pas la ICC comme facteur de risque pour l'endophtalmie. L'amélioration de la technique d'incision et l'utilisation de la céfuroxime intracaméculaire prophylactique peut contribuer à réduire ce risque.

B) CHOIX DE LENTILLES INTRAOCULAIRES

Dans une série de cas survenus en Suède entre les années 1994-2000, Wejde and associates ont observé que les lentilles intraoculaires en silicone (LIO) étaient associées à un taux d'endophtalmie postopératoire plus élevé par rapport aux lentilles intraoculaires à PMMA [Wejde 2005]. L'étude de l'ESCRS avait une conclusion semblable. Les patients recevant une lentille intraoculaire en silicone avaient 3,13 fois plus de chances de contracter une endophtalmie postopératoire que les patients recevant une lentille intraoculaire en acrylique (ou autre matière). La nature hydrophobe de la silicone et les biofilms se formant à la surface de la lentille intraoculaire peuvent avoir tous les deux un lien avec cette conclusion, sachant que la formation d'un biofilm à la surface de l'implant favorisant la survie microbienne est un sujet d'actualité. En revanche, certaines études n'ont pas affiché une hausse du taux d'endophtalmie lors de la comparaison des lentilles intraoculaires en acrylique et en silicone [Nagaki 2003].

C) COMPLICATIONS CHIRURGICALES

Comme dans d'autres études, les complications chirurgicales étaient associées à un taux supérieur d'endophtalmie postopératoire dans l'étude de l'ESCRS, où le risque était multiplié par 4,95 en cas de complications chirurgicales. Même s'il peut être difficile de les quantifier, le rapport suédois récent³ a constaté que la communication avec l'humeur vitreuse était un facteur de risque associé à une hausse de 3,65 fois des taux d'endophtalmie postopératoire.

Dans des rapports antérieurs, le défaut capsulaire intraopératoire avec perte vitreuse était associé à une hausse de 14 à 17 fois pour le risque d'endophtalmie [Menikoff 1991, Wallin 2005].

10 ANTISEPSIE PRÉOPÉRATOIRE

A) POVIDONE IODÉE (PVI)

Plus que toute autre forme d'antiseptie préopératoire, la documentation vient renforcer le rôle essentiel de la PVI pour la préparation de la surface oculaire avant l'opération de la cataracte. La PVI topique à titre de prophylaxie pour l'opération de la cataracte constitue à présent une norme de soins (tableau 15).

Afin de réduire les bactéries dans la région de la plaie, il est indispensable d'appliquer de la povidone iodée de 5 à 10 % sur la cornée, le sac conjonctival et la peau périoculaire pendant au moins trois minutes avant l'intervention. Lorsque la povidone iodée est contre-indiquée (la véritable allergie est rare et l'hyperthyroïdie n'est qu'une contre-indication relative à cet usage particulier), il est possible d'utiliser de la chlorhexidine aqueuse à 0,05 %.

Les premières données montraient que près de 90 % de la flore de la surface oculaire diminuaient avec l'utilisation de la PVI [Apt 1984] et les preuves continuent de soutenir la PVI comme principale mesure préopératoire sur les bases des preuves pour réduire les taux d'endophtalmie postopératoire [Speaker 1991, Cuilla 2002, Wu 2006, Carrim 2009, Quiroga 2010, Ferguson 2013].

Les investigateurs ont examiné l'utilisation de différentes concentrations de PVI avec des résultats variables. On pourrait assister à un intérêt croissant pour le profil temps/destruction de la PVI contre les souches microbiennes actuellement isolées des cas d'endophtalmie, mais ce type de données reste insuffisant [Hosseini 2012]. Étant donné l'intérêt actuel vis-à-vis des variations de l'utilisation de la PVI, la bibliographie figurant dans ces lignes directrices comporte un certain nombre de références documentaires sur ce sujet.

Néanmoins, il ne faut pas s'attendre à une stérilisation complète de la surface oculaire, avec de la PVI seulement, ou avec l'adjonction de gouttes d'antibiotique topique (traitée ci-dessous), et la contamination bactérienne de l'humeur aqueuse comprise entre 2 et >40 % est signalée dans la documentation sur des séries de patients importantes, malgré les mesures préopératoires.

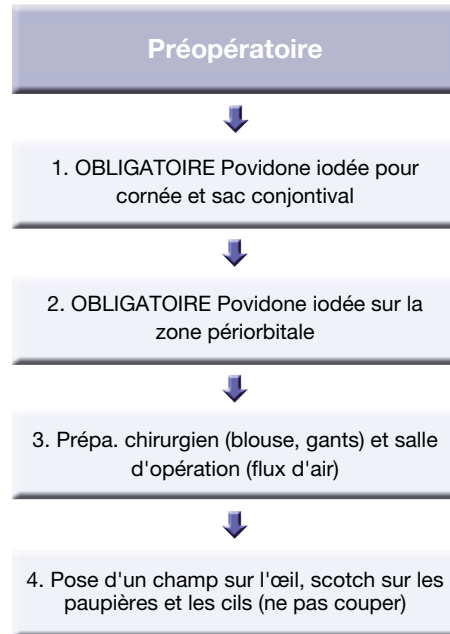
Il est important de noter que la PVI ne doit pas être utilisée ou injectée à l'intérieur de l'œil, à cause de la toxicité pour la cellule endothéliale cornéenne.

B) GOUTTES D'ANTIBIOTIQUE TOPIQUE PRÉOPÉRATOIRE EN PLUS DE LA PVI

Malgré l'utilisation répandue des gouttes d'antibiotique topique avant l'opération, certains cliniciens décident de ne pas les utiliser en préopératoire, alors que d'autres estiment qu'elles ont un rôle à jouer.

Le rapport récent publié en Suède par Friling et associés³ s'est penché sur la valeur des antibiotiques topiques complémentaires sur un sous-ensemble de patients, et en a conclu que l'utilisation des gouttes topiques en préopératoire et/ou postopératoire n'avait démontré aucun bénéfice par rapport à la chlorhexidine 0,05 % (PVI sur un seul site) en préopératoire et avec de la céfuroxime ou un antibiotique intracaméculaire injecté au terme de l'opération. Chez 85 % des patients ayant reçu uniquement de la céfuroxime (et non des antibiotiques complémentaires), le taux d'endophtalmie postopératoire était de 0,025 %. Un complément

Tableau 15. Récapitulatif des principales étapes d'antiseptie préopératoire



d'antibiotiques a été administré immédiatement (au bout d'une heure) avant ou après l'opération sous forme d'une seule ou de plusieurs instillations. Dans 10 % des cas où l'on ajoutait seulement des antibiotiques préopératoires, le taux d'endophtalmie était de 0,017 %. Dans le groupe recevant des antibiotiques postopératoires complémentaires, le taux était de 0,019 % ; pour le groupe recevant des gouttes complémentaires avant et après l'opération, le taux était plus élevé, à 0,041 % (et supérieur à celui du groupe recevant l'antibiotique intracaméculaire sans adjonction de gouttes topiques). Mais aucun de ces taux ne présentait de différence statistiquement significative.

He et associés (2009) ont étudié l'augmentation de la fréquence ou de la durée des gouttes d'antibiotique préopératoire, et n'ont pas constaté de réduction plus importante de la flore conjonctive lors de l'administration QID de gouttes de fluoroquinolone de quatrième génération pendant 3 jours par rapport à 1 jour. Moss et associés (2009) n'ont également pas constaté de différence dans la réduction de la flore conjonctive suite à la PVI lors de l'adjonction QID d'une fluoroquinolone de quatrième génération pendant 3 jours ; 4 % (PVI yeux) et 8 % (gatifloxacine + PVI yeux) des cultures conjonctivales s'avéraient encore positives. Ces rapports soulignent que d'une part, aucun bénéfice évident n'a été établi pour l'administration de gouttes antibiotiques en préopératoire, d'autre part que la résistance bactérienne peut être induite, et enfin que l'on ne parvient pas à éradiquer complètement les bactéries à la surface oculaire.

L'antiseptie à la PVI ou à la chlorhexidine est néanmoins obligatoire pour réduire le plus possible le nombre de colonies à la surface oculaire avant l'opération de la cataracte.

11 SALLE D'OPÉRATION

La salle d'opération doit être équipée de systèmes de contrôle de qualité normalisés, avec des circuits propres et sales distincts pour l'ensemble du personnel, l'équipement et le matériel.

L'assurance qualité de l'aération et des surfaces doit être effectuée régulièrement.

CONCEPTION DE L'AÉRATION

Les systèmes d'aération doivent être équipés de filtres adéquats (HEPA) et doivent faire l'objet d'une maintenance régulière. Les salles d'opération doivent être sous pression positive, et les portes doivent rester fermées en dehors des transferts. Il n'existe pas de recommandations ou données actuellement disponibles pour décrire les systèmes d'aération qui préviennent le mieux l'endophtalmie post-opératoire après phacoémulsification. L'histoire montre toutefois, si l'on compare les profils ADN des bactéries d'isolat vitreux avec ceux prélevés sur la flore de la paupière du patient, que dans le cas des procédures ECCE, 85 % des cas d'endophtalmie remontaient au patient lui-même [Speaker 1991].

Il existe également un risque supplémentaire d'infection de l'œil par la flore bactérienne de l'équipe chirurgicale, transmise par l'air. Les données d'aérobiologie définies indiquent que l'air d'une salle d'opération en hôpital doit être renouvelé au minimum 20 fois par heure, afin de réduire la numération bactérienne aéroportée ; toutefois, ces chiffres sont quelque peu arbitraires puisque toutes les bactéries aéroportées, attachées aux squames de la peau, se déposeront sur le sol dans l'air statique au bout de 30 minutes. La recherche sur l'air ultra propre dans le cadre de l'opération de la hanche montre qu'un flux d'air laminaire rapide dans la salle d'opération permet de supprimer les bactéries aéroportées en quelques secondes, au lieu des quelques minutes requises avec les systèmes d'aération habituels qui changent l'air à raison de 20 fois par heure. Néanmoins, il reste à voir si ce degré d'air ultra propre serait nécessaire pour l'opération de phacoémulsification par le biais d'une incision très réduite.

Cette question a été traitée dans l'étude multicentrique de l'ESCRS sur l'endophtalmie après une opération de phacoémulsification, puisque certains partenaires cliniques travaillaient avec une aération minimale, d'autres avec renouvellements de l'air 20 fois par heure, et d'autres encore avec des systèmes à air ultra propre utilisant des flux laminaires horizontaux ou verticaux. Toutefois, les résultats n'étaient pas très concluants et la relation entre les changements d'air par heure et l'incidence de l'endophtalmie postopératoire n'a pas encore été établie.

ÉQUIPEMENT : STÉRILISATION ET USAGE UNIQUE

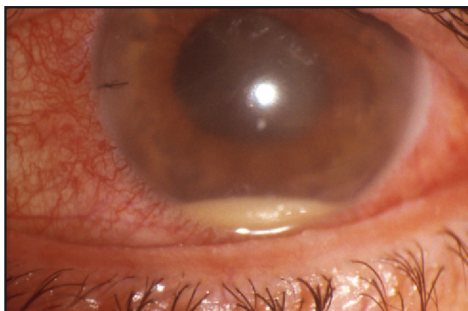
Tous les instruments de chirurgie doivent être stériles. Il est encore plus important de se limiter à un usage unique, des incidents s'étant produits avec des instruments non correctement lavés avant stérilisation, ce qui aurait pu aussi être une erreur en soi. Il est nécessaire de faire extrêmement attention, aussi bien pendant le lavage que pendant l'autoclavage des instruments, car ce dernier processus n'est jamais absolu et n'est pas non plus une science exacte ! Les deux procédures doivent être examinées minutieusement lors de toute épidémie d'endophtalmies postopératoires en cours où des souches de bactéries cutanées, à savoir des staphylocoques à coagulase négative, sont identifiées dans l'unité de chirurgie sans raison apparente. Il convient de définir un protocole de nettoyage et de stérilisation, semblable à celui proposé par l'ASCRS, celui-ci devra être suivi minutieusement [Hellinger 2007].

Si le budget le permet, il est toujours préférable d'utiliser une seule fois les tubulures et tout l'équipement exposé à l'humidité pendant l'intervention. Il n'est pas facile de stériliser le circuit de tubulures de manière efficace, à moins de disposer d'un stérilisateur à l'oxyde d'éthylène gazeux. Il ne faut jamais garder ou utiliser les flacons de solution, comme le BSS (Balanced Salt Solution) pour plusieurs séances d'opération. Toutes les prises d'air de ces flacons doivent être protégées avec un filtre antibactérien. Il faut souligner que les zones humides sont facilement contaminées par le *Pseudomonas aeruginosa*, organisme qui peut entraîner une endophtalmie désastreuse.

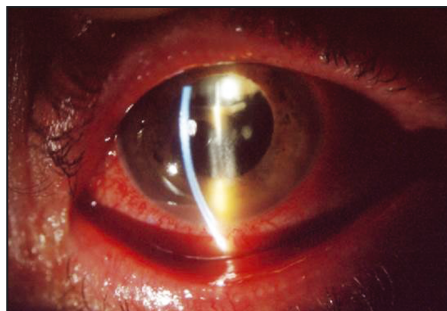
Épidémies d'endophtalmies : Dans le cadre d'une revue de la littérature, Pathengay and associates (2012) ont signalé comme causes d'épidémies d'endophtalmies les plus courantes : les solutions contaminées (37 %) et les machines de phacoémulsification contaminées (22,2 %), suivies des systèmes de ventilation (11,1 %), d'une stérilisation défectueuse (11,1 %) et d'autres. Les bactéries Gram-négatives surpassaient en nombre les bactéries Gram-positives en tant que pathogènes dans ces cas de sources de contamination externes, où *Ps. aeruginosa* représentait 51,8 % des isolats Gram-négatif. Dans cette publications, les solutions d'irrigation utilisées en périopératoire étaient le plus souvent à l'origine des épidémies.

Les résultats après une endophtalmie *Ps. aeruginosa* sont particulièrement médiocres. Ce microorganisme a été identifié dans une épidémie en Inde, relevé dans des tubulures internes du phacoémulsificateur, dans la solution PVI et dans le système d'air conditionné de la salle d'opération. Les souches isolées présentaient une multirésistance à la céfazoline, au chloramphénicol, à la tétracycline, aux aminosides et aux fluoroquinolones (mais la plupart étaient sensibles à la polymyxine B). Le test PCR a permis d'identifier un groupe présentant une similarité de 94 %, et d'autres isolats partageaient une similarité de 88 %, avec l'isolat de l'air conditionné. Sur les 20 patients participants, dix présentaient une énucléation ou une ophtalmomalacie de l'œil infecté [Pinna 2009].

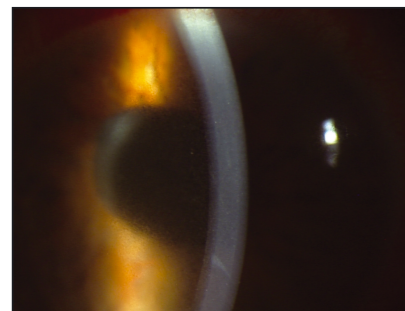
12 DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT DE L'ENDOPHTALMIE AIGÛE ET CHRONIQUE



Endophtalmie aiguë avec hypopion



Endophtalmie sacculaire chronique (note : plaque blanchâtre)
Remerciement au Dr Augusto Abreu



TASS

A) DIAGNOSTIC

L'endophtalmie postopératoire se caractérise généralement soit sous forme aiguë, survenant dans les 6 semaines suivant l'opération de la cataracte, soit sous forme chronique, survenant au-delà de cette période.

La plupart des patients atteints d'endophtalmie postopératoire aiguë se présentent dans les 1 à 2 semaines après l'opération, avec des signes et des symptômes d'inflammation intraoculaire qui progressent rapidement. Le délai avant l'apparition et les caractéristiques cliniques, d'après les études de l'EVS¹⁰ et de l'ESCRS¹, sont décrits dans les tableaux 16 et 17, respectivement.

Deux importantes séries récentes de cas d'endophtalmie aiguë après une opération de la cataracte décrivent des délais moyens avant l'apparition nettement différents (5 jours [Pijl 2010] contre 13 jours [Lalwani 2008]), ce dernier chiffre reflétant éventuellement un mécanisme d'apparition modifié associé à l'opération de la cornée transparente.

Dans l'étude de l'ESCRS sur l'endophtalmie, les cas d'endophtalmie démontrée se présentaient sur une période plus courte et la plupart survenaient dans les groupes d'étude qui n'avaient pas reçu de céfuroxime ; Dans l'étude EVS, 50 % des cas dus à d'autres germes Gram-positifs et Gram-négatifs (en dehors du CNS) sont apparus au cours des deux premiers jours suivant l'opération.

La douleur, les paupières gonflées et les troubles des milieux étaient associés à des cas démontrés dans l'étude de l'ESCRS. Dans l'étude EVS, où l'on pouvait voir les vaisseaux rétiens dès la présentation, deux tiers des cas ont eu des réactions équivoques ou aucune croissance et la culture n'a pas fait apparaître de microbes Gram-négatifs. Dans le cadre de l'étude EVS, les yeux qui présentaient une acuité visuelle limitée à la perception lumineuse, des anomalies de l'incision cornéenne et une perte du reflet rouge étaient davantage susceptibles d'accueillir des microorganismes Gram-négatifs ou autres Gram-positifs [Wisniewski 2000].

L'endophtalmie infectieuse postopératoire aiguë est un diagnostic clinique, considérée comme présumée jusqu'à ce qu'une coloration de gram, culture ou PCR positives la prouvent. Si un patient présente une diminution brusque de l'acuité visuelle peu de temps après l'opération de la cataracte, souvent accompagnée de douleur et de signes d'inflammation intraoculaire diffuse (infiltration vitréenne, hypopion, œil rouge), il convient de soupçonner une endophtalmie infectieuse (voir la section D - Comparaison entre

Tableau 16. Délai avant apparition de l'endophtalmie postopératoire

JOURS AVANT LE DÉBUT	EVS	ESCRS
1 à 3	24 %	31 %
4 à 7	37 %	31 %
8 à 14	17 %	24 %
>14	22 %	14 %

Adapté à partir de la référence 11 et Wisniewski 2000.

Tableau 17. Présentation des caractéristiques cliniques d'endophtalmie postopératoire

	EVS	ESCRS
VISION FLOUE	94 %	92,9 %
DOULEUR	74 %	79 %
PAUPIÈRES GONFLÉES	34 %	46,25 %
HYPOPION	75-85 %*	72 %
OEIL ROUGE	82 %	**
TROUBLE DES MILIEUX	79 %	63 %

**Sur 854 patients, 75 % ont été dépistés avec un diagnostic clinique d'endophtalmie ; 85 % sur les patients recevables. D'autres caractéristiques sont restées similaires pour les deux catégories de patient. ** Non évalué comme œil rouge.
Adapté à partir de la référence 11 et Wisniewski 2000*

TASS et endophtalmie infectieuse). Il peut être intéressant d'ajouter l'échographie B-scan pour confirmer l'implication vitréenne et exclure les complications comme le décollement de la rétine, en particulier sur un œil aux milieux opaques.

Même si l'endophtalmie doit être confirmée par des tests de microbiologie effectués en laboratoire, dès que son diagnostic clinique a été énoncé, il n'y a pas de temps à perdre. Le clinicien doit immédiatement se charger de prélever un échantillon intraoculaire et d'administrer un traitement antibiotique empirique

par injection intraoculaire. L'endophtalmie présumée doit être considérée comme une urgence médicale, puisque les bactéries se reproduisent de manière exponentielle et que leur production toxique, avec l'inflammation qui les accompagne, détruisent le potentiel visuel. Il faut veiller à ne pas retarder le diagnostic avec un essai de corticostéroïde en gouttes, sauf en cas de forte présomption d'origine stérile (TASS).

Il convient de réaliser un prélèvement d'humeur aqueuse en chambre antérieure, une biopsie vitrénne ou une vitrectomie par pars plana pour obtenir un échantillon vitrén. Suite aux recommandations de l'EVS, il convient de réaliser une vitrectomie par pars plana dans les cas présentant une acuité visuelle limitée à la perception de la lumière, mais nous préférons aussi cette technique pour les cas aigus présentant une meilleure vision. Cela permet en effet d'obtenir un échantillon plus conséquent, d'éliminer une bonne partie de la charge bactérienne dans le vitré (source principale d'effet inflammatoire aigu) et d'éviter d'avoir recours à d'autres opérations. (sur 65 % des yeux soumis à la technique robinet/biopsie dans l'étude EVS, on a utilisé un vitréotome plutôt qu'une aiguille pour prélever l'échantillon par vitrectomie centrale.

Pour les cas graves, la procédure doit être réalisée dans l'heure ; il est toutefois possible qu'aucune salle d'opération ne soit disponible à ce moment-là. En clinique ambulatoire, il est recommandé de disposer d'un dispositif de coupe pour la biopsie vitrénne, car la ponction à l'aiguille revient souvent vide et l'aspiration du vitré dans un oeil gravement inflammé peut entraîner des complications (cf. l'étude EVS rapporta un taux de décollement de la rétine plus élevé dans le groupe de biopsie par ponction ; toutefois, comme indiqué précédemment, la plupart de ces échantillons étaient obtenus par le biais d'un vitréotome).

B) TESTS MICROBIOLOGIQUES

Les échantillons aqueux et vitréens sont remis aux microbiologistes avertis pour les tests de coloration de Gram, culture et sensibilité microbienne, avec l'instruction de congeler un échantillon pour la Polymerase Chain Reaction (PCR), si celle-ci n'est pas disponible sur place. Les échantillons peuvent être envoyés dans la seringue originale ou dans des tubes Eppendorf stériles. Si la coloration de Gram et la culture sont négatives au bout de 24 à 48 heures, l'échantillon mis de côté pour l'analyse PCR peut être transféré vers le laboratoire qui convient.

Coloration de Gram

Les colorations, Gram pour bactéries et autres, comme le calcôfluor, en cas de soupçon de champignons ou autres agents pathogènes, s'avèrent utiles car ils peuvent apporter la confirmation immédiate de la nature infectieuse de cette inflammation postopératoire. Dans l'étude EVS, la coloration de Gram était positive dans 43 % des échantillons vitréens et dans 19 % des échantillons aqueux ; dans l'étude de l'ESCRS, la coloration de Gram a détecté 5 infections à streptocoques sur 8.

Microbiologie et cultures

Dans l'idéal, les échantillons doivent être étalés directement sur le milieu de culture. Toutefois, si ça n'est pas possible, les flacons de culture de sang (en particulier d'origine pédiatrique) représentent une option intéressante [Joondeph 1989, Kratz 2006]. Dans l'étude EVS, deux milieux solides (gélose chocolat et gélose de sabouraud) et un bouillon (thioglycolate enrichi) ont été utilisés. Des critères stricts ont permis de définir une « culture positive confirmée » (CPC) et une « infection confirmée par laboratoire » (ICL), donnant un taux de positivité global de 69 %, avec le vitré non dilué comme meilleur échantillon source (tableaux 18 et 19). Des milieux de culture semblables avaient été utilisés dans l'étude de l'ESCRS, avec un taux de positivité de 48 %, passé à 69 % lorsque la PCR était prise en compte. Il convient de noter que les cultures doivent être conservées pendant au moins 15 jours, afin de détecter d'éventuels microorganismes à croissance lente. Les tests de sensibilité aux antibiotiques (durée requise : 24 à 48 heures) peuvent être réalisés avec des isolats provenant de cultures initiales, ou bien directement à l'aide de la méthode RAST [Miño de Kaspar 2002] (durée requise : 6 à 10 heures).

Tableau 18. Cultures positives dans l'étude EVS¹⁰ (Barza 1997)

EVS	
CROISSANCE CONFIRMÉE PAR LE LABORATOIRE	69 %
CROISSANCE AMBIGÛE	13 %
ABSENCE DE CROISSANCE	18 %

Tableau 19. Taux de cultures positives dans¹⁰ échantillons d'EVS (Barza 1997)

EVS	CPC	LCI	SEULE SOURCE
AQUEUX	22,5 %	26,9 %	4,2 %
VITRÉ NON DILUÉ	54,9 %	58,9 %	21 %
LIQUIDE DE VITREC-TOMIE			8,9 %

C) Polymerase Chain Reaction (PCR)

La PCR, avec un large éventail d'amorces ciblant les régions fortement conservées des 16S rADN eubactériens (18S rADN pour les champignons), permet de détecter et d'amplifier des quantités infinitésimales d'ADN bactérien, ensuite séquencées et identifiées. Elle permet une détection nettement meilleure des agents pathogènes, particulièrement dans le cas de l'endophtalmie chronique avec une numération faible en pathogènes [Hykin 1994, Lohmann 1998]. Dans l'étude de l'ESCRS, les tests PCR étaient réalisés de manière centralisée et reproduits indépendamment dans deux autres centres. Ils ont donné 6 autres cas positifs par ailleurs négatifs par coloration de Gram ou en culture.

Toutefois, le risque de contamination accru à cause de la sensibilité extrême de la méthode, ainsi que l'absence de tests de sensibilité aux antibiotiques et le manque partiel de normes de contrôle de qualité dans les laboratoires chargés du diagnostic de routine, ont limité jusqu'à présent, son utilisation en routine.

Certains centres ont directement accès à la PCR. Il est également possible de congeler les échantillons en vue d'identifier le microorganisme plus tard (c'est-à-dire si les cultures sont négatives, mais que l'on soupçonne une origine infectieuse). Dans ce cas, les échantillons peuvent être envoyés pour analyse PCR

D) COMPARAISON ENTRE TASS ET ENDOPHTALMIE INFECTIEUSE

Syndrome toxique du segment antérieur (ou TASS selon l'acronyme anglais)

Le syndrome toxique du segment antérieur (TASS) est une réaction inflammatoire postopératoire stérile provoquée par une substance non-infectieuse qui pénètre dans le segment antérieur et entraîne une lésion toxique des tissus intraoculaires [Mamalis 2006].

Le TASS peut survenir après une opération du segment antérieur sans problème, soit de manière isolée, soit en groupes. On le confond souvent avec l'endophtalmie, du fait de la similarité de son image clinique (basse vision, hypopion, fibrine). Toutefois, certaines caractéristiques permettent de faire la différence entre une origine infectieuse et une origine toxique, et donc de choisir le traitement approprié : corticostéroïdes pour le TASS et antibiotiques pour l'endophtalmie. Voici quelques éléments distinctifs du TASS :

- Déclaration précoce (dès 12 à 24 heures après l'opération)
- Oedème cornéen limbe-limbe, par atteinte secondaire de la couche endothéliale
- Lésions de l'iris (synéchies, en mydriase ou irrégulière, atrophique avec défaut de transillumination irienne)
- Pression intraoculaire (PIO) élevée, due à une atteinte du réseau trabéculaire
- Absence de hyalite (caractéristique essentielle du TASS puisqu'il implique principalement une inflammation du segment antérieur, tandis que l'endophtalmie implique le segment postérieur)
- S'améliore généralement avec le traitement par corticostéroïdes

Les trois principales causes de TASS peuvent être classées de la manière suivante :

en différé. Il convient de mettre une goutte d'humeur aqueuse et une goutte de vitré dans des tubes en plastique individuel et stériles (Eppendorf) et de les stocker à +4 °C pendant un maximum de 24 heures, ou de les congeler à -20 °C pour des périodes plus longues, puis de les envoyer au laboratoire via le service de messagerie du lendemain. Le testing PCR expert pour les bactéries et champignons est disponible auprès du Dr. Udo Reischl, Institute for Medical Microbiology and Hygiene, University Hospital, 93053 Regensburg, Allemagne (udo.reischl@klinik.uni-regensburg.de ; Tél. : +49-941-944-6450).

Récemment, une réaction quantitative en temps réel de la chaîne polymérase (qPCR), où l'amplification de l'ADN et la détection de la séquence cible se produisent ensemble (ce qui réduit la manipulation des produits PCR et les risques de contamination), a été utilisée pour l'endophtalmie postopératoire [Goldschmidt 2009, Bispo 2011]. On utilise pour cela des sondes fluorescentes, avec un niveau de fluorescence proportionnel au degré d'accumulation de produit PCR double brin, et une mesure quantitative de la charge microbienne disponible au bout de 90 minutes. Les applications cliniques sont actuellement limitées, mais elles peuvent prendre de l'importance à l'avenir avec l'adoption de kits commerciaux pour la confirmation rapide de la nature infectieuse ou stérile de l'inflammation postopératoire.

- Substances extraoculaires entrant par inadvertance dans la chambre antérieure (CA) pendant ou après l'opération (par exemple de la povidone iodée topique).
- Produits introduits dans la CA dans le cadre de la procédure chirurgicale, par exemple une solution saline équilibrée (BSS) avec des erreurs de lot de fabrication dans le pH ou l'osmolalité (ou avec des agents adjoints en salle d'opération), ou des produits anesthésiques (la lidocaïne 1 % sans conservateurs étant le seul produit sûr). Les médicaments injectés dans l'œil doivent toujours être exempts de conservateurs et utilisés en respectant la concentration appropriée afin d'éviter les réactions toxiques.
- Les produits irritants qui se sont accumulés sur les instruments s'ils n'ont pas été nettoyés et/ou stérilisés comme il convient (par exemple, OVDs dénaturés conservés dans les instruments réutilisables, endotoxines thermostables, impuretés au sulfate provenant de la vapeur d'autoclave). Les facteurs les plus couramment associés au TASS restent les problèmes liés au nettoyage des instruments, en particulier au rinçage inapproprié des instruments d'ophtalmologie et pièces manuelles, des détergents enzymatiques, et des bains à ultrasons [Bodnar 2012].

Le traitement du TASS fait intervenir des corticostéroïdes topiques intenses (parfois également oraux). Il convient de surveiller la pression intraoculaire et la numération endothéliale. Il convient de réaliser une gonioscopie. Le rinçage immédiat de la chambre antérieure est controversé et n'est généralement pas effectué.

Le TASS comporte 3 complications qui menacent la vue :

- Décompensation cornéenne permanente
- Glaucome rebelle au traitement
- Oedème maculaire cystoïde

Une épidémie de TASS signale un problème de contrôle environnemental et toxique qui demande une analyse complète

de tous les médicaments et liquides utilisés pendant l'opération, ainsi que la totale révision des protocoles de la salle d'opération et de stérilisation. La première épidémie de TASS enregistrée s'est produite dans le Massachusetts en 2005 ; des recherches ont montré que des patients avaient reçu une BSS contaminée par des niveaux élevés d'endotoxine stérile. Suite à cette épidémie, l'équipe de travail TASS de l'ASCRS avait été constituée, puis avait mis en place un questionnaire de reporting TASS pour enregistrer les détails des procédures chirurgicales, afin d'aider à remonter les causes des cas ou épidémies de TASS. Ce questionnaire est à disposition à l'adresse suivante : <http://tasregistry.org/tass-combined-survey.cfm>

Comme indiqué, il convient d'examiner attentivement l'ensemble du processus chirurgical pour trouver la cause du TASS. Les mesures suivantes pourront s'avérer nécessaires :

- Envisager la possibilité d'arrêter complètement ou de modifier les procédures chirurgicales ou les interventions à plusieurs reprises.
- Augmenter l'utilisation d'instruments jetables.
- Mettre éventuellement en place des protocoles de nettoyage et de stérilisation (par exemple, le rinçage de toutes les canules réutilisables immédiatement après l'opération constitue une étape importante). Il est important de suivre les recommandations, et notamment celles indiquées par l'équipe de travail TASS de l'ASCRS [Hellinger 2007].

Pour protéger nos pratiques contre le TASS, il convient d'exercer une vigilance constante sur toutes les procédures chirurgicales et de savoir réagir rapidement en cas de problème.

E) TRAITEMENT DE L'ENDOPHTALMIE POSTOPÉRAIRE AIGÛE

Le diagnostic d'endophtalmie postopératoire est considéré comme une urgence médicale exigeant une enquête et un traitement dans l'heure suivant la présentation, en particulier dans les cas graves.

Comme indiqué dans la section consacrée au diagnostic, les débats sont ouverts quant au choix de l'intervention : réalisation d'une ponction vitréenne (avec un vitréotome ou une aiguille) ou réalisation d'une vitrectomie. Comme indiqué précédemment, il est actuellement préféré d'effectuer une vitrectomie diagnostique et thérapeutique (« norme de référence ») dans la plupart des cas.

L'EVS recommandait de réaliser une vitrectomie uniquement dans les cas présentant une acuité visuelle de perception de la lumière seulement (LP). Toutefois, avec les progrès technologiques réalisés en vitrectomie, des séries rétrospectives plus récentes ont affiché de meilleurs résultats visuels avec une utilisation plus vaste de la vitrectomie complète dans les cas d'endophtalmie postopératoire, y compris ceux présentant une acuité visuelle supérieure à LP (plus récemment, 91 % \geq 20/40 d'acuité visuelle finale, contre 53 % dans l'étude EVS) [Kuhn 2005, 2006].

Certains cliniciens préfèrent réaliser uniquement une ponction de vitré, ce qui évite le recours à une salle d'opération et à des équipements plus sophistiqués, afin d'assurer rapidement une injection d'antibiotique intravitréen ; toutefois, les résultats visuels signalés respectivement sont ici proches de ceux de l'étude EVS (51,6 % \geq 20/40 d'acuité visuelle finale) [Pijl 2010]. Il convient de noter qu'il est impossible d'effectuer des comparaisons directes entre ces études, à cause des différences existant en matière de conception d'étude, de critères d'inclusion/exclusion et de spectre microbien signalé.

Dans l'idéal, il faudrait disposer immédiatement d'un chirurgien vitréorétinien et d'une salle d'opération dotée en personnel, mais bien sûr ce genre de condition se présente rarement. Dans la réalité, il s'agit donc de trouver l'équilibre entre le temps et l'exhaustivité.

Si l'on dispose d'un chirurgien vitréorétinien et d'une salle d'opération équipée, on peut donc procéder à une vitrectomie formelle (centrale à triple voie ou complète) sur le principe « Ubi pus ibi evacua ». Une vitrectomie centrale laisse potentiellement une infection de la base du vitré résiduelle alors qu'une vitrectomie plus complète expose à un risque de décollement de rétine

iatrogène, potentiellement catastrophique. Il appartient au chirurgien vitréorétinien de prendre une décision à ce sujet. Les antibiotiques et stéroïdes intravitréens sont injectés doucement à la fin de l'opération.

La meilleure technique pour obtenir un échantillon vitréen adéquat, après ponction du vitré et éventuel lavage de chambre antérieure, est la suivante :

- 1) Insertion d'une voie de perfusion à travers la pars plana à 3-3,5 mm du limbe (œil pseudophaque), sans toutefois l'activer.
- 2) Puis introduction de la pièce à mains de découpe vitréenne à travers une sclérotomie distincte de 3-3,5 mm, que l'on visualise directement à travers la pupille.
- 3) Fixation d'une seringue manuelle à la ligne d'aspiration et l'assistant du chirurgien aspire doucement pendant que le chirurgien active l'outil de coupe pour obtenir un échantillon adéquat (au moins 0,5 ml) (le globe oculaire s'assouplit et l'outil disparaît de la vue).
- 4) Vérification du bon placement de la canule de perfusion à l'intérieur de la cavité vitréenne, puis activation de la perfusion pour reconstituer le globe et retirer l'outil.
- 5) La seringue contient alors 0,5 à 2 ml de solution vitréenne infectée, mais non diluée. Elle est envoyée rapidement au laboratoire.

Réalisation d'une vitrectomie centrale ou complète :

- 6) Branchement de la pièce à main de découpe au vitréotome pour assurer le contrôle de l'aspiration et insertion d'une fibre optique à travers la pars plana. Il est alors aisé et rapide de procéder à une vitrectomie standard à trois voies dans les limites de la visualisation, et sans aller plus loin, afin d'éviter les risques de rupture de la rétine fragilisée par l'oedème (certains auteurs conseillent de réaliser une vitrectomie totale avec induction de décollement postérieur du vitré (PVD) si ce n'est pas déjà le cas ; il est toutefois à penser que, dans ces cas d'endophtalmie aigüe, cette intervention doit être réservée aux chirurgiens vitréorétiniens expérimentés).
- 7) Il est intéressant de réaliser une capsulotomie postérieure avec le vitréotome, afin d'améliorer la visualisation et permettre l'écoulement à travers l'œil entier, ce qui facilite la récupération.

Une fois réalisée la vitrectomie aussi complète que possible, les antibiotiques intravitréens sont injectés à travers l'une des sclérotomies à l'aide d'une aiguille de 25-30G. Il faut envisager de réduire la dose de 50 pour cent en cas de réalisation d'une vitrectomie complète. Cette injection doit être administrée doucement, sur 1 à 2 minutes, au milieu de la cavité vitréenne à l'aide d'une aiguille, en pointant vers le haut, loin de la macula. De peur qu'une perforation ne se produise, il est indiqué d'utiliser des seringues et des aiguilles individuelles à travers un site d'entrée existant. On injecte ensuite de la dexaméthasone intravitréenne (sans conservateurs).

Il est obligatoire de tenir à disposition les médicaments (et instructions de dilution correspondantes) utilisés à cet effet, aussi bien en salle d'opération qu'aux urgences (voir le guide de préparation).

Pendant l'horaire de travail normal en journée, il est intéressant de prévenir les microbiologistes de l'arrivée d'un échantillon et d'alerter le pharmacien lorsqu'une préparation médicamenteuse est requise avec la dilution appropriée en vue d'une injection intravitréenne. En revanche, ceci est rarement possible en dehors de ces horaires.

La procédure est normalement réalisée sous anesthésie péri-bulbaire, rétro-bulbaire ou générale, mais non en topique car le patient souffre trop ou ne coopère pas.

Lorsque l'on ne peut pas avoir recours à la procédure « de référence », parce qu'il n'y a pas de chirurgien vitréorétinien et de salle d'opération équipée, pour éviter tout retard, il est parfaitement possible de réaliser une biopsie vitréenne avec injection d'antibiotiques intravitréens sans autre vitrectomie thérapeutique (notre « deuxième norme de référence »). Comme la simple aspiration avec une aiguille est souvent infructueuse, elle peut être réalisée à l'aide d'un vitréotome portable (par exemple, Intrector, disponible dans le commerce auprès de la société nord-américaine Insight Instruments). (Il existe à l'heure actuelle des vitréotomes multi-fonctions qui sont suffisamment petits pour être transportés et installés facilement et qui pourraient être utilisés dans n'importe quelle zone chirurgicale). Après l'échantillonnage, antibiotiques et corticostéroïdes sont injectés à travers la sclérotomie, comme ci-dessus décrit. Avec les sondes transconjonctivales actuelles de petit calibre, l'incision ne demande souvent pas de suture. Les chirurgiens de la cataracte et les internes du service doivent posséder les compétences adéquates pour réaliser la biopsie et les injections intravitréennes.

Il est également important, après l'opération, d'insister auprès du laboratoire pour obtenir les résultats de la culture microbienne et de sensibilité et de ne pas attendre la procédure hospitalière conventionnelle d'acheminement des résultats.

Au décours de l'injection intra-vitréenne d'antibiotique au bloc d'urgence, le patient doit subir un nouvel examen clinique au bout de six heures. Les patients empirent souvent avant d'aller mieux, mais ils empirent toujours avant d'empirer ! Suite à une vitrectomie centrale ou complète, le suivi se fait au bout de 12 heures.

Les antibiotiques topiques (renforcés), stéroïdes et mydriatiques (atropine) sont instaurés après l'opération. Il est essentiel de dilater la pupille à la fin de l'opération pour éviter des synéchies irréductibles. Ceci requiert l'utilisation d'Atropine car le cyclopentolate seul ne convient pas (une pupille adhérente de façon permanente constatée au premier pansement post-opératoire est inquiétante).

Une fois les antibiotiques intravitréens administrés, il existe un doute quant au rôle des antibiotiques topiques, mais ces derniers peuvent s'avérer particulièrement utiles en cas de problèmes de surface associés.

Les antibiotiques par voie subconjonctivale n'apportent probablement pas de bénéfice supplémentaire et sont abandonnés dans de nombreux cas.

Guide de préparation

On injecte séparément une combinaison d'antibiotiques en intravitréen, que l'on répète en fonction des besoins, conformément à la réponse clinique, par intervalles de 48 à 72 heures selon le degré de rétention du médicament après injection. Dans la plupart des cas, les antibiotiques intravitréens doivent être administrés une seule fois pour contrôler l'infection (7 % des patients EVS avaient reçu une injection répétée d'antibiotique intravitréen entre 36 et 60 heures). Il est à signaler que des injections répétées augmentent la toxicité rétinienne des antibiotiques intravitréens [Oum 1992].

Les doses d'antibiotique intravitréen doivent être extrêmement précises en raison de l'étroitesse de la marge entre chimiothérapie et toxicité, en particulier pour les aminosides (la gentamicine, 200 µg est efficace mais à 400 µg peut être toxique, provoquant un infarctus maculaire). Étant donné que le traitement initial doit englober les microorganismes Gram-positifs et Gram-négatifs, les combinaisons d'antibiotiques les plus courantes sont les suivantes :

Premier choix : vancomycine (1 mg) plus ceftazidime (2 mg)

Deuxième choix : vancomycine (1 mg) plus amikacine (0,4 mg), en particulier chez les patients sensibles aux Beta-lactamines (voir rubrique sur l'allergie dans la prophylaxie et la section 15 des présentes lignes directrices). Malgré la synergie existant entre la vancomycine et l'amikacine pour les germes Gram-positifs, beaucoup de chirurgiens abandonnent l'utilisation des aminosides pour traiter les bactéries Gram-négatives en raison du risque de toxicité rétinale.

Les antibiotiques utilisés de manière relativement sûre pour l'injection intravitréenne figurent dans le tableau 20 ci-contre. Ce tableau contient une liste des doses d'antibiotiques non toxiques. Il convient toutefois d'envisager de réduire la dose (certains diraient de 50 %) au cas où une vitrectomie complète doit être effectuée, puisque le vitré aurait empêché la diffusion rapide des antibiotiques vers la rétine. Par ailleurs, les yeux remplis de gaz et d'huile silicone demandent une réduction importante de la dose (il fut proposé de diminuer de 1/4-1/10 la dose standard) en tenant compte du volume réduit de distribution du liquide qui reste dans l'œil [Hegazy 1999].

Les antibiotiques pour l'injection intravitréenne doivent être fournis, fraîchement dilués, par le service pharmacologique de l'hôpital. Toutefois, pour les cas d'urgence, une méthode de dilution des médicaments en salle d'opération est fournie en annexe I.

Étant donné les problèmes potentiels d'incompatibilité physique ou chimique aux antibiotiques, il est important d'utiliser des seringues et aiguilles séparées pour chaque médicament à injecter (antibiotiques et stéroïdes) et de ne pas mélanger les médicaments ensemble dans la même seringue. La plupart des incompatibilités sont de nature physique, c'est-à-dire qu'elles produisent un précipité (par opposition à une inactivation chimique invisible ou une dégradation), et plus les solutions sont concentrées, plus elles sont susceptibles de produire un précipité en cas de mélange.

Il est possible de perdre jusqu'à 0,1 ml de solution pour l'injection à l'intérieur de la seringue et de l'aiguille lorsque les médicaments sont dilués ou préparés pour l'injection dans l'œil.

Il convient de toujours prélever un volume suffisant de médicament pour remplir environ la moitié une seringue de 1 ml (ex. 0,4 - 0,5 ml). Puis il faut placer l'aiguille qui sera utilisée pour l'injection dans le vitré (30G) sur la seringue. Il faut prendre soin de ne pas laisser passer d'air dans la seringue et le parcours de l'aiguille, et de jeter l'excédent de médicament afin de garder seulement 0,1 ml pour l'injection.

Cela permettra au chirurgien d'injecter uniquement le contenu de la seringue, sans avoir besoin de regarder constamment le tube pour être sûr d'injecter seulement les 0,1 ml nécessaires.

La dexaméthasone (sans conservateur) est souvent administrée par injection intravitréenne (dose = 400 µg dans un volume de 0,1 ml, à l'aide de la préparation commerciale contenant 4 mg/ml), mais elle ne doit pas être mélangée avec des antibiotiques dans la même seringue. Elle entraîne, accompagnée du traitement antimicrobien, une réduction plus rapide de l'inflammation intraoculaire ; toutefois, il existe des preuves contradictoires à propos de son effet sur le résultat visuel, puisque les résultats de différentes études signalent un éventail de résultats, d'effet négatif [Shah 2000] à pas d'effet [Das 1999] ou effet bénéfique [Gan 2005, Albrecht 2011].

L'utilisation de dexaméthasone intravitréenne peut réduire le recours aux corticostéroïdes systémiques (oraux) chez les patients âgés, ce qui évite les effets secondaires de ces agents systémiques. Le traitement à la dexaméthasone intravitréenne est complété par des stéroïdes périoculaires topiques et souvent injectés.

Antibiotiques systémiques complémentaires

L'injection intravitréenne d'un antibiotique fournit la plus forte concentration de médicament « sur le site cible » mais ces concentrations sont limitées dans le temps. C'est pourquoi nous pensons qu'il convient de traiter l'endophtalmie purulente aigüe et grave avec un complément d'antibiotiques systémiques avec les mêmes médicaments que ceux utilisés pour le traitement

intravitréen. Ce régime d'adjonction permettra de maintenir des concentrations intravitréennes importantes de médicament pendant plus longtemps, en compensant la diffusion de médicament injecté en dehors de l'œil. On aura aussi une meilleure pénétration dans l'œil via la circulation systémique, facilitée par les membranes oculaires inflammées. Il est optimal d'utiliser des doses élevées administrées de manière systémique, mais il faut faire attention aux risques de toxicité systémique. Il convient de surveiller les niveaux de vancomycine systémique si celle-ci est administrée par voie intraveineuse.

Le traitement antibiotique peut être modifié au bout de 24 à 48 heures en fonction de la réponse clinique et du profil de sensibilité aux antibiotiques du microorganisme cultivé. Toutefois, si l'inflammation oculaire a tendance à empirer avant de s'améliorer, même en suivant la bonne posologie antibiotique. Il faudra envisager d'envoyer le patient consulter un chirurgien vitréorétinien afin d'avoir une opinion sur la vitrectomie complète. En cas de réponse médiocre après une vitrectomie partielle/mini centrale/« deuxième norme de référence » ; il faudrait alors répéter l'injection intravitréenne d'antibiotiques. En cas d'administration du traitement antibiotique systémique, il est possible que les injections d'antibiotique intravitréen supplémentaires ne soient pas nécessaires, ce qui évitera la toxicité potentielle d'injections intravitréennes répétées.

Le tableau 21 récapitule les étapes soulignées ci-dessus pour le diagnostic clinique, la prise en charge périopératoire et postopératoire de l'endophtalmie aigüe après une opération de la cataracte.

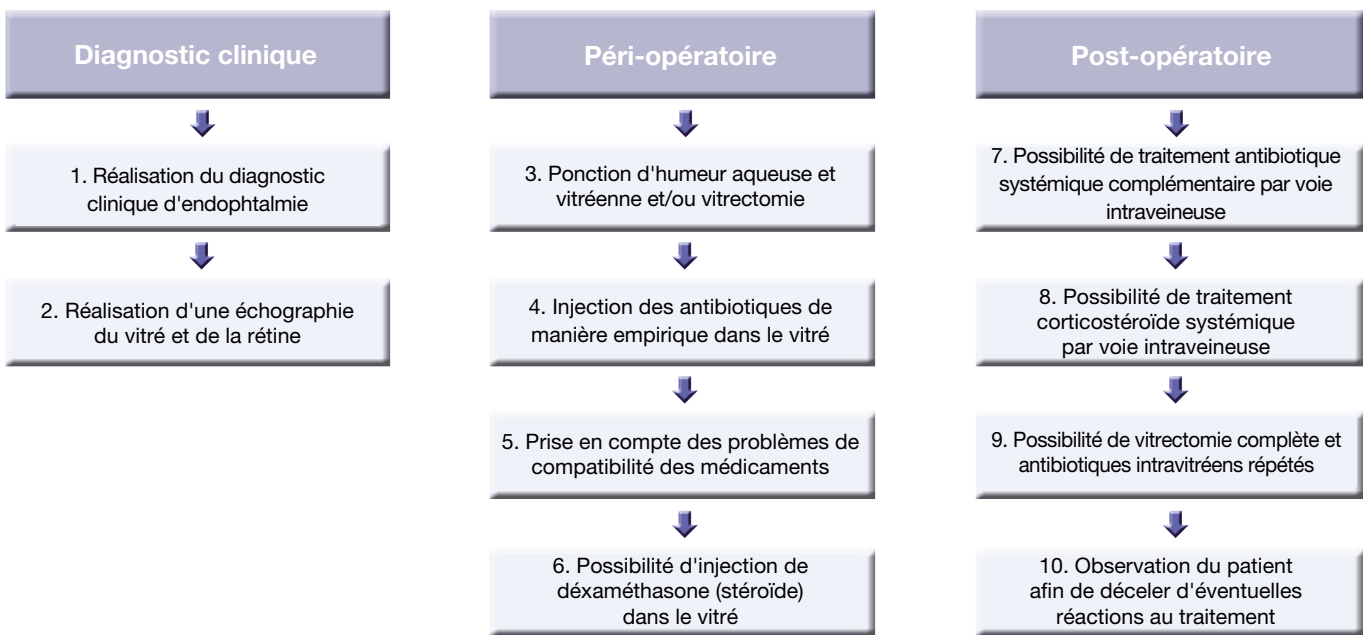
Tableau 20. Doses courantes pour l'injection d'antibiotique intravitréen

Antibiotique	Dose intravitréenne* (µg)	Durée (h)**	Demi-vie vitréenne (h)
Amikacine	400	24-48	24
Ampicilline	2 000 (2 mg)	24	6
Amphotéricine	5 ou 10	24-48	6,9–15,1
Céfazolin	2 000 (2 mg)	16	7
Céftazidime	2 000 (2 mg)	16-24	16
Céfuroxime	2 000 (2 mg)	16-24	
Clindamycine	1 000 (1 mg)	16-24	
Érythromycine	500	24	
Gentamicine	200	48	12-35
Methicilline	2 000 (2 mg)	16-24	3-5
Miconazole	5 ou 10	24-48	2
Moxifloxacin	50-160		1,72
Oxacilline	500	24	
Vancomycine	1 000 (1 mg)	48-72	30
Voriconazole	100		2,5

Adapté à partir de références sélectionnées, notamment Peyman GA, Lad EM, Moshfeghi DM. Intravitreal injection of therapeutic agents. *Retina* 2009; 29: 875-912. **

Durée des niveaux significatifs, conformément à la description donnée dans la documentation.

Tableau 21. Traitement de l'endophtalmie postopératoire aigüe



F) ENDOPHTALMIE SACCLAIRE CHRONIQUE

Cette forme chronique ou tardive d'endophtalmie post-cataracte peut apparaître des semaines, des mois, voire même des années après l'opération, ce qui rend le diagnostic encore plus délicat. Sur le plan clinique, elle se présente sous forme d'une iridocyclite granulomateuse chronique, insidieuse et récurrente, qui répond initialement aux stéroïdes topiques, mais récidive à l'arrêt des stéroïdes. Certains signes cliniques comprennent :

- Importants précipités rétrocornéens
- Petit hypopion
- Vitrite antérieure légère (caractéristique du *S. epidermidis*)
- Plaque blanchâtre (matière résiduelle de la lentille et colonies bactériennes) à l'intérieur du sac capsulaire (caractéristique du *P. acnes*). L'endophtalmie tardive chronique est souvent appelée endophtalmie sacculaire chronique car le microorganisme se trouve à l'intérieur du sac capsulaire.

La nature infectieuse de cette inflammation postopératoire tardive a été décrite initialement par Meisler and associates (1986), qui en ont donné une description approfondie.

Face à une inflammation postopératoire insidieuse, il est important de faire la différence entre causes infectieuses et stériles, comme par exemple une uvéite induite par les lentilles ou une inflammation liée à la lentille intraoculaire avant de mettre en place le traitement approprié [Ozdal 2003, LeBoyer 2005].

L'endophtalmie sacculaire chronique est généralement provoquée par des microorganismes peu virulents provenant de la propre flore saprophyte normale du patient. Environ deux tiers des cas sont dus au *Propionibacterium acnes*, mais *Staphylococcus epidermidis* (CNS), *Corynebacterium* spp et les champignons, entre autres, sont également impliqués. Les cultures doivent être suivies

pendant au moins 15 jours, puisqu'il s'agit de microorganismes à croissance lente.

Comme cette infection est localisée dans le sac capsulaire, avec trop peu de bactéries libres pour qu'une mise en culture les détecte correctement, le test PCR s'avère très utile puisqu'il est capable de détecter des quantités infimes d'ADN bactérien. Dans une étude réalisée par Lohmann and associates (2000), l'agent pathogène responsable des cas d'endophtalmie chronique diagnostiqués a été identifié dans l'humeur aqueuse de 84 % des yeux soumis au test PCR alors que la culture donnait un résultat nul. Dans les échantillons vitréens, l'agent pathogène a été identifié dans 92 % des yeux dans le cadre du test PCR, comparé au 24 % identifiés par la mise en culture.

Si l'on décide d'opérer ces patients, il convient de recueillir des fragments capsulaires pour des études d'histopathologie et de microscopie électronique qui pourront révéler la présence de bactéries Gram-positives intra-cellulaires dans les macrophages tapissant la capsule. Ce fait, déjà décrit dans l'article initial de Meisler and associates (1986) a abouti à de nouvelles propositions d'alternatives thérapeutiques (traitées ci-contre de manière plus détaillée). Contrairement à l'endophtalmie postopératoire aigüe qui constitue une urgence médicale, lorsque l'on se retrouve face à un cas potentiel d'endophtalmie postopératoire chronique, on dispose d'un délai plus important pour établir un diagnostic approprié et choisir les options thérapeutiques. Il convient de prendre en compte un certain nombre de faits :

Dans l'endophtalmie sacculaire chronique, les microorganismes sont isolés dans le sac capsulaire et protégés par un biofilm ; ils peuvent aussi devenir intracellulaires dans les macrophages, hors d'atteinte des antibiotiques couramment utilisés pour traiter l'endophtalmie aigüe. Il existe toutefois certains antibiotiques, comme la clarithromycine, qui sont bien absorbés par voie orale,

pénètrent bien dans l'œil, possèdent des propriétés anti-biofilm et sont concentrés dans les PMN et les macrophages, où ils sont plus à même de détruire les bactéries Gram-positives intra-cellulaires. Dans certaines études [Warheker 1998, Karia 2001], l'utilisation de la clarithromycine s'est avérée efficace. Une dose de 500 mg, deux fois par jour pendant 2 à 4 semaines est recommandée. L'adjonction d'irrigation du sac capsulaire par la vancomycine a amélioré le taux de réponse dans les cas d'infection au *Propionibacterium* spp. [Pellegrino 2005].

Plusieurs options chirurgicales sont disponibles dans le cadre de la prise en charge de l'endophtalmie chronique, au cas où un traitement plus invasif s'avérerait nécessaire :

- L'irrigation du sac capsulaire aux antibiotiques, lors de la ponction de chambre antérieure initiale ou lors d'une intervention postérieure dans les cas de culture positive
- Injection d'antibiotiques intravitréens (IOAB)
- Vitrectomie par la pars plana (PPV) avec IOAB
- PPV avec capsulectomie partielle (PC) et IOAB
- PPV avec capsulectomie totale (TC), IOAB, retrait ou remplacement de la lentille intraoculaire (IOLx)

Le tableau 22 souligne les taux de récurrence de l'endophtalmie chronique après chaque type de traitement (Deramo 2001, Aldave 1999, Clark 1999). Il montre que plus le traitement est agressif, plus le taux de récurrence est faible. Toutefois, le fait de retarder un traitement plus agressif ne semble pas avoir d'impact négatif sur le résultat visuel final. Il est donc possible d'essayer des traitements plus conservateurs dans un premier temps.

Tableau 22. Récurrence de l'endophtalmie chronique après traitement

Traitement	Clark (n=36)	Aldave (n=25)	Global (n=61)
IOAB	12/12	1/2	13/14 93 %
PPV	5/10	5/10	10/20 50 %
PPV + PC	2/14	4/9	6/23 26 %
PPV + TC + IOLx	0/12	0/13	0/25 0 %

Adapté de Deramo et al. 2001.

Sur la base de ces faits, nous suggérons l'approche suivante :

- Pour déterminer la source microbienne, effectuer une ponction de chambre antérieure et prélever 0,1 ml pour la mise en culture et le test PCR. Envisager l'irrigation (30 µg/mL) du sac capsulaire par vancomycine, en essayant d'atteindre la zone de la plaque capsulaire si elle est présente. En général,

on ne réalise pas de ponction vitrée dans un premier temps (le prélèvement de chambre antérieure peut être réalisé en consultation externe), toutefois il peut être effectué ultérieurement en chirurgie, si nécessaire.

- Commencer le traitement par la clarithromycine orale 500 mg deux fois par jour pendant 2 à 4 semaines. Envisager d'ajouter de la moxifloxacine orale (400 mg par jour pendant une semaine), qui possède une bonne pénétration intraoculaire et un large spectre d'activité antimicrobienne.
- Lorsque l'on connaît les résultats de la culture et du test PCR (entre 2 jours et plusieurs semaines, en fonction de la disponibilité du laboratoire) différents cas de figure peuvent se présenter :
 - Test PCR négatif et culture négative : Il s'agit probablement d'une inflammation postopératoire tardive non infectieuse ; il convient de procéder à une réévaluation du cas afin de déterminer l'origine possible (lentille intraoculaire ou induit par la lentille).
 - Test PCR négatif et culture positive : Il s'agit probablement d'une contamination puisque le test PCR est faux : les négatifs sont rares ; la prudence est donc de mise. En cas d'échec du traitement initial, traiter en fonction de l'antibiogramme de culture.
 - Test PCR et culture positive : En supposant que les deux tests soient cohérents, le microorganisme est identifié, en même temps que la sensibilité aux antibiotiques. En cas d'échec du traitement initial à la clarithromycine (éventuellement accompagné d'une irrigation à la vancomycine), il est possible de mettre en place un traitement antibiotique alternatif (intraoculaire ou systémique) en fonction de l'antibiogramme. En absence de résolution, il faudra envisager des options chirurgicales.
 - Test PCR positif et culture négative : Ici, un microorganisme a été identifié, avec une certaine idée de son schéma de sensibilité, même sans antibiogramme spécifique pour cette souche. On peut procéder de manière similaire aux cas positifs avec le test PCR et la culture.

Au cas où l'option chirurgicale s'avère nécessaire, on commence probablement par un PPV avec capsulectomie partielle, en essayant d'éliminer le plus possible de plaque blanchâtre, sans compromettre la stabilité de la lentille intraoculaire. Essayer de prélever des échantillons de fragments capsulaires pour l'histologie, la microscopie électronique et l'enquête microbiologique. Il convient d'administrer d'autres antibiotiques intravitréens (vancomycine, céfuroxime ou céfazoline, en fonction de l'antibiogramme) et un traitement systémique (clarithromycine, moxifloxacine) pendant une semaine supplémentaire. Étant donné les taux élevés de récurrence, les antibiotiques intravitréens ou la vitrectomie par la pars plana seuls ne sont pas recommandés.

En cas d'échec de cette chirurgie initiale, il faudra retirer l'implant intraoculaire, prélever des échantillons de fragments capsulaires, et réaliser une vitrectomie complète à trois voies par la pars plana (il ne s'agit pas ici d'une endophtalmie aiguë accompagnée d'une rétine fragile et œdémateuse, mais d'un cas chronique). On peut envisager une deuxième lentille intraoculaire fixée à l'iris ou au sulcus. D'autres antibiotiques sont administrés.

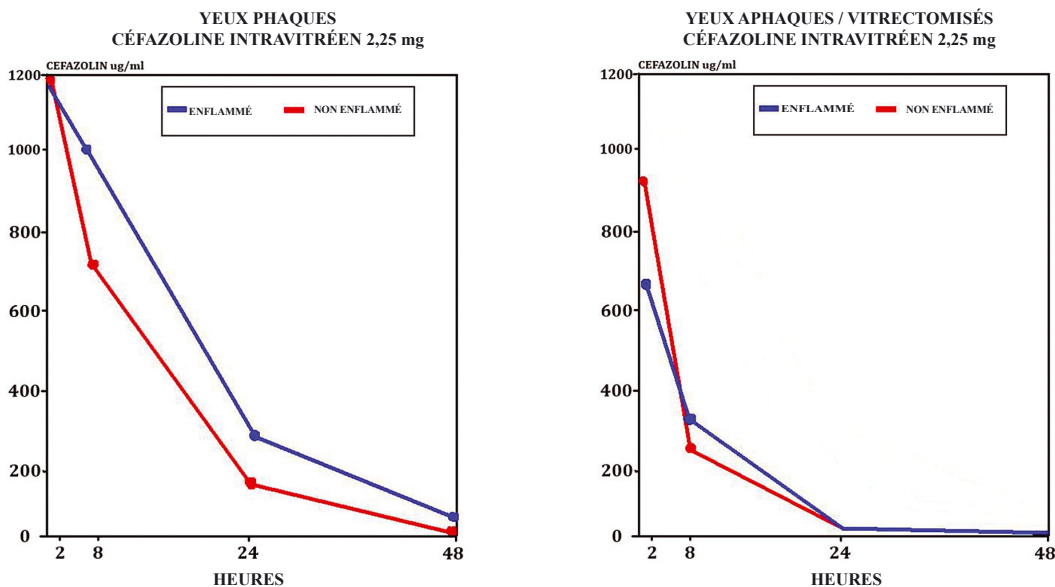
13 ANTIBIOTIQUES INTRAVITRÉENS

L'injection intravitréenne est considérée comme la norme thérapeutique dans le cadre d'une prise en charge de l'endophtalmie postopératoire. C'est la seule manière d'administrer des concentrations élevées d'antibiotique dans la cavité vitréenne. Comme il est préférable d'avoir recours à une seule intervention intravitréenne, les doses les plus élevées possible pour une injection en toute sécurité seront choisies afin de maintenir le plus longtemps possible des concentrations d'antibiotique au-dessus des CMI bactériennes. Il est aussi très important d'adopter un traitement le plus tôt possible, puisqu'avec le temps, les bactéries se reproduisent et libèrent des toxines, entraînant des modifications du micro-environnement avasculaire du vitré comme le pH, modifications susceptibles d'avoir une incidence sur l'efficacité antibiotique.

Une injection intravitréenne permet d'administrer une injection en bolus avec un maximum de sécurité, toutefois les concentrations d'antibiotique diminuent ensuite lentement dans la cavité vitréenne ; ce taux d'élimination dépend de l'état chirurgical de l'œil, du degré d'inflammation et de l'agent antibiotique spécifique impliqué.

La figure 3 montre que le taux d'élimination de l'antibiotique dans le vitré, sur un modèle animal, était plus rapide dans les yeux aphaques, ayant subi une vitrectomie.

Figure 3. Taux d'élimination du médicament dans le vitré



Adapté de Ficker et al. 1990.

MODE DE PRÉPARATION DE L'INJECTION INTRAVITRÉENNE

Pour obtenir la dose intravitréenne correcte, les instructions relatives à la dilution appropriée des antibiotiques des formulations disponibles sur le marché figurent en annexe I des présentes recommandations. Chaque produit commercialisé est accompagné d'instructions de dilution spécifiques, qu'il convient de lire avant de passer aux instructions figurant en annexe I. Il convient de préciser que les instructions des fabricants indiquent souvent que la dilution initiale du flacon peut se faire à l'eau stérile (et non avec une solution saline normale). La dilution initiale à l'eau convient à la concentration la plus élevée reconstituée résultant dans ce flacon, puisque ces produits sont destinés à l'utilisation parentérale et le soluté lui-même contribue à la tonicité de la solution reconstituée.

Dans ces recommandations, l'ensemble des procédures de dilution (sans eau stérile dans un premier temps) cite la dilution avec une solution saline normale. Celle-ci est conseillée afin de simplifier l'utilisation d'eau stérile par rapport à une solution saline normale et évite la confusion avec deux diluants différents. Il convient de noter qu'une fois que le produit disponible sur le marché a été dilué plusieurs fois dans une solution saline normale à une concentration beaucoup plus faible que celle prévue pour l'injection systémique, les différences de tonicité sont éliminées. Le clinicien doit toutefois avoir conscience des raisons motivant les instructions de diluer à l'eau dans un premier temps plutôt que dans une solution saline et examiner en conséquence les produits à utiliser. En cas de doute, consulter le personnel de la pharmacie de l'hôpital, habitué à ce type de procédures (la dilution dans une solution saline équilibrée n'est pas recommandée, à cause des adjonctions de solutés déjà présents dans ce produit).

Choix de produits antibiotiques

Certains produits antibiotiques du commerce contiennent des conservateurs, comme l'alcool benzylique, qui ne sont pas souhaitables dans le cadre des injections intravitréennes. Il convient donc d'éviter ces produits lors de la préparation extemporanée des injections intravitréennes. Les produits injectables proposés sur le marché pour injection intrathécale ne contiennent généralement pas de conservateurs nocifs. Ceux-ci sont préférables dès que possible pour une injection intravitréenne. Mais il faut faire très attention aux différences de concentration entre les produits destinés à l'usage parentéral et ceux destinés à l'injection intrathécale.

Mises en garde

Il est indispensable d'effectuer une bonne dilution, une sélection et une séparation des antibiotiques pour l'injection intravitréenne. La littérature décrit la tentative d'utilisation d'une seule seringue 1 cc pour prélever de petites quantités de plusieurs agents pour l'injection intravitréenne, dans une même seringue. Cette pratique s'avère inappropriée, les produits commerciaux utilisés n'étant pas dilués tout comme les conservateurs et les autres composants. En dehors des problèmes potentiels d'incompatibilité médicamenteuse, le contact direct de ces solutions concentrées avec les structures internes de l'œil entraînera très probablement des effets toxiques.

À l'intérieur de l'œil, il convient d'utiliser exclusivement les doses et agents dont l'innocuité a été démontrée pour l'usage oculaire (comme démontré dans les modèles animaux précédents) et

étayés par l'utilisation clinique. Ici, on ne peut se permettre un quelconque type d'« expérimentation », ni de transfert de doses présumées correctes du fait que des composés « semblables » ont été utilisés pour une dose donnée.

Comme tous les agents préparés de manière extemporanée pour l'injection dans l'œil doivent répondre aux normes prévues pour les médicaments « injectables », il est souhaitable que le clinicien entretienne une bonne relation avec les professionnels habitués à les manipuler et à les préparer. Les emplacements centralisés, comme les pharmacies hospitalières, disposent de manuels proposant des informations approfondies sur la compatibilité et l'innocuité des agents destinés à l'injection parentérale. Ces manuels constituent un bon point de départ pour envisager comment adapter ces agents à l'œil. Le personnel de ces centres est toujours ravi de donner des conseils professionnels. Il convient de faire appel à eux pour tout renseignement concernant l'innocuité d'une dose injectable proposée qui ne serait pas clairement définie dans la documentation ophtalmologique.

Les pharmacies hospitalières disposent de manuels de référence détaillant la compatibilité ou l'incompatibilité des mélanges de produits injectables en différentes concentrations. Par exemple, on sait qu'un mélange de céftazidime 1 mg/mL et de vancomycine 20 mg/mL est compatible (en supposant des vecteurs connus), tandis que s'il fallait augmenter la concentration de céftazidime à 10, 50 ou 200 mg/mL, il pourrait se produire une incompatibilité physique entraînant la formation d'un précipité. La connaissance de ces principes et limitations permet au chirurgien de parcourir les étapes nécessaires à la préparation de médicaments injectables en vue d'une administration dans l'œil.

14 TRAITEMENT ADJUVANT AUX ANTIBIOTIQUES SYSTÉMIQUES

L'injection d'antibiotiques directement dans le vitré (injection intravitréenne) constitue le pilier du traitement de l'endophtalmie postopératoire. Une fois que cette intervention a été établie en tant que norme thérapeutique dans le cadre du traitement de l'endophtalmie, fut remis en question l'intérêt des antibiotiques systémiques complémentaires, puisque les expériences réalisées sur des animaux ont montré que la pénétration d'antibiotique dans l'espace vitréen via la circulation systémique était très faible, voire nulle.

Souvent, ces expériences sur des animaux ne permettaient pas de reproduire les conditions internes de l'œil après une opération de la cataracte, à savoir : inflammation, aphakie et vitrectomie. Elles ne permettaient généralement pas non plus de mesurer les concentrations vitréennes après plusieurs doses, ou plusieurs jours de traitement par voie intraveineuse sur les modèles animaux utilisés ; habituellement, les concentrations vitréennes d'antibiotique étaient mesurées après une seule dose intraveineuse.

Toutefois, lorsque les conditions cliniques étaient, finalement, reproduites sur les modèles animaux, les résultats faisaient apparaître une hausse importante des concentrations intravitréennes d'antibiotique dans l'œil aphaque et vitrectomisé après plusieurs doses d'antibiotique systémique. Comme on peut le constater sur les figures 4A et B, les concentrations vitréennes d'antibiotique peuvent monter en un ou deux jours, et atteindre

éventuellement des concentrations importantes au bout d'environ 24 à 48 heures, alors même que les concentrations d'antibiotique vitréen de l'injection intravitréenne commencent à baisser.

Généralement, l'administration d'antibiotique par injection intravitréenne directe dans le vitré suffit à traiter la plupart des infections endophtalmiques. Toutefois, si l'infection est grave, le chirurgien peut décider d'ajouter des antibiotiques systémiques, à large spectre dans un premier temps, puis en fonction de la susceptibilité bactérienne et la sécurité du patient. Le recours aux antibiotiques systémiques adjuvants était traité dans la section 12 ci-dessus, proposant l'utilisation dans les cas d'endophtalmie purulente aigüe grave, à l'aide d'un traitement aux antibiotiques systémiques avec les mêmes médicaments que ceux utilisés pour le traitement intravitréen (voir la section 12, « Traitement antimicrobien »).

D'après l'étude EVS multicentrique randomisée (étude sur la vitrectomie en endophtalmie)¹⁰, les antibiotiques systémiques ne semblent pas avoir d'effet sur le cours et l'issue de l'endophtalmie après opération de la cataracte. Toutefois, la conception de l'étude faisait intervenir de manière systémique des médicaments différents (amikacine et céftazidime) de ceux utilisés en intravitréen (vancomycine et céftazidime), ce qui ne permet pas de préserver des concentrations d'antibiotique efficaces dans l'œil. Trente-trois pourcent des yeux atteints d'endophtalmie affichaient des coques Gram-positives, vis-à-vis desquels la céftazidime exerce une action

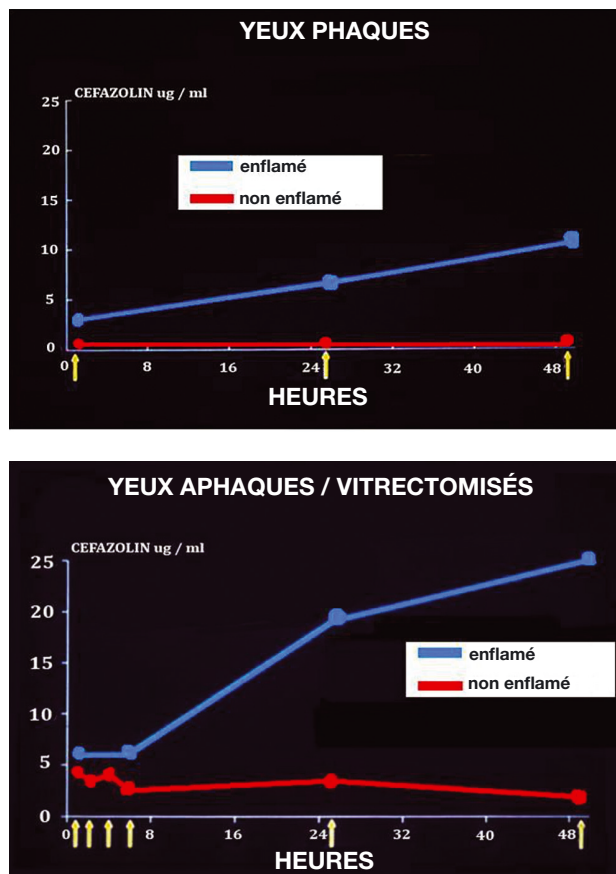
limitée, alors que la vancomycine aurait pu être plus efficace. Le traitement adjuvant aux antibiotiques systémiques avec les mêmes antibiotiques que ceux administrés en intravitréen est donc recommandé dans le cadre de la prise en charge de l'endophtalmie bactérienne virulente aiguë.

Pour l'infection fongique, l'amphotéricine (5-10 µg) ou le voriconazole (100 µg) par voie intravitréenne sont généralement associés à l'administration du même médicament de manière systémique. L'endophtalmie fongique est particulièrement difficile à traiter, et demande très souvent une vitrectomie avec retrait de la lentille intraoculaire et du sac capsulaire, ainsi qu'une chimiothérapie d'association et d'autres médicaments antifongiques.

Comparaison entre injection d'antibiotique intramusculaire et intraveineuse

Une dose d'antibiotique par voie intraveineuse produit des concentrations sanguines instantanées beaucoup plus élevées par rapport à une injection intramusculaire. Ce gradient de concentration supérieur contribue à acheminer l'antibiotique dans les tissus ou les espaces comme le vitré. L'injection intramusculaire n'est donc pas conseillée si l'administration intraveineuse intermittente est faisable.

Figure 4A, 4B



La figure A illustre une pénétration vitréenne faible dans des yeux non inflammés, toutefois accompagnée d'une augmentation progressive en présence d'inflammation. Cependant, l'aphakie et la vitrectomie (Figure B) augmentent la pénétration de manière encore plus évidente.

Adapté de Martin et al. 1990.

15 DILEMMES LIÉS À LA PRÉVENTION DE L'ENDOPHTALMIE POSTOPÉATOIRE

A) ALLERGIE À LA CÉFUROXIME

On a estimé la prévalence de l'allergie à la pénicilline, mais parmi ces estimations on trouvait souvent des patients qui exagéraient à la fois la nature et l'incidence d'une véritable réaction allergique. L'incidence de la véritable allergie à la pénicilline, confirmée par les tests cutanés, chez les patients signalant une allergie à la pénicilline est seulement d'environ 10 à 20 % [Salkind 2001]. Même si certaines manifestations allergiques peuvent être légères, une allergie véritablement grave à la pénicilline implique des réactions immunologiques à médiation IgE susceptibles d'entraîner une anaphylaxie. On estime l'incidence de l'anaphylaxie à la pénicilline à 0,015-0,004 % [Idsoe 1968].

La réactivité croisée entre pénicillines et céphalosporines est toutefois intéressante, en particulier le risque d'allergénicité croisée potentielle avec la céfuroxime. La véritable allergénicité croisée entre pénicillines et céphalosporines est plus faible que celle suggérée dans les premiers rapports, et plus faible pour les céphalosporines de deuxième à quatrième génération par rapport aux céphalosporines de première génération. Une véritable réactivité croisée entre pénicillines et céphalosporines est à présent associée à la configuration moléculaire des composés spécifiques en question. Lorsque les céphalosporines portent des

chaînes latérales (chaînes latérales R1) différentes de celles de la pénicilline en question, les possibilités de réactivité croisée sont très faibles, voire nulles.

Un certain nombre de céphalosporines, en particulier celles de première génération qui possèdent des chaînes latérales similaires, peuvent afficher une réactivité croisée à la pénicilline. Il s'agit notamment d'agents courants, tels que : céphalothine, **céfazoline**, céfaclor, céphalexine et céphaloridine, entre autres. Ceux-ci présentent un risque accru de réaction allergique chez les patients présentant une véritable allergie à la pénicilline.

Toutefois, le groupe des céphalosporines ne partageant pas de chaîne latérale similaire avec la pénicilline ne présente pas ce risque accru de réaction allergique ou d'allergénicité croisée. Il s'agit notamment du céfprozil, **de la céfuroxime, du céftazidime** et du céftriaxone, entre autres [Campagna 2012, Pichichero 2005, 2007].

En Suède, chaque patient soumis à une opération de la cataracte reçoit de la céfuroxime intracaméculaire, à moins qu'il ne présente une autre allergie aux céphalosporines. La préoccupation est donc l'allergie aux céphalosporines et non l'allergie à la pénicilline.

Tableau 23. Taux d'endophtalmie avec/sans complément de gouttes d'antibiotique

Postopératoire Endophtalmie	Intracaméculaire Antibiotiques seulement	+ Topique préop Antibiotiques*	+Topique postop Antibiotiques†	+ Préop. et postop. Antibiotiques‡
Cas/total	98/396 894	8/47 574	2/10 382	3/7 307
Pourcentage	0,025 %	0,017 % [§]	0,019 % [¶]	0,041 %

* Y compris 1 des agents suivants : lévofloxacine, gentamicine, chloramphénicol, acide fusidique
† Y compris 1 des agents suivants : lévofloxacine, acide fusidique, chloramphénicol
‡ Y compris le chloramphénicol avant et après la procédure ou le chloramphénicol avant et l'acide fusidique après l'intervention
§ Valeur $P = 0,29$ par rapport au groupe intracaméculaire
¶ Valeur $P = 0,73$ par rapport au groupe intracaméculaire
|| Valeur $P = 0,38$ par rapport au groupe intracaméculaire
Adapté de Friling et al. 2013, référence 3.

Les tests cutanés au début de l'opération de la cataracte sont peu pratiques. En cas d'allergie à la pénicilline présumée ou démontrée, il est possible d'administrer de la céfuroxime intracaméculaire. Dans les cas d'allergie à la céphalosporine présumée ou démontrée, la céfuroxime ne doit pas être utilisée ; ici, la moxifloxacine ou la vancomycine intracaméculaire se justifient.

Deux cas d'anaphylaxie après utilisation de céfuroxime intracaméculaire ont été signalés. Un patient, présentant des antécédents d'allergie à l'amoxicilline, est devenu hypotendu et diaphorétique ; il a récupéré après traitement de l'anaphylaxie (Villada 2005). Un autre patient, qui déclarait présenter une allergie à la pénicilline, s'est plaint de rougeurs et de prurit sur les bras dans la salle de récupération après l'opération de phacoémulsification, où l'on avait administré 1 mg de céfuroxime. Les symptômes ont évolué vers une baisse de tension et des difficultés à respirer ; les symptômes disparurent après le traitement [Moisseiev 2013].

B) CHOIX DU TRAITEMENT PAR GOUTTES POSTOPÉRATOIRES

Peu de données permettent de définir les meilleures options pour l'administration postopératoire de gouttes antibiotiques, même s'il s'agit d'un centre d'intérêt légitime. En cas de complications chirurgicales en particulier, où la cicatrisation de l'incision peut s'avérer mauvaise et le patient risque de souffrir d'une infection nosocomiale postopératoire, il peut alors être logique d'assurer un traitement antibiotique en tout début de période postopératoire.

Des données récentes montrent que l'administration postopératoire de gouttes d'antibiotique topique n'apporte aucun bénéfice par rapport à l'injection de céfuroxime intracaméculaire dans la réduction de l'endophtalmie postopératoire (tableau 23). Le rapport 2013 du registre suédois de la cataracte³ montre que les antibiotiques topiques complémentaires ne présentaient pas de bénéfice statistique, que ce soit au niveau préopératoire, postopératoire, ou les deux, lorsque l'on utilisait également des antibiotiques intracaméaux.

D'autres rapports affichent également une absence d'augmentation des endophtalmies observées après l'omission des gouttes postopératoires [Raen 2013]. Dans l'étude de l'ESCRS, le traitement à base de gouttes antibiotique répétées à la fin de l'opération (Groupe C) ne présentaient pas d'avantage statistique par rapport aux témoins (Groupe A) et n'avaient pas considérablement amélioré l'injection intracaméculaire (Groupe

D), bien que l'on puisse constater une légère tendance. Une étude simulant la posologie des gouttes instillées par impulsion de l'étude de l'ESCRS [Sundelin 2009] a enregistré par la suite les concentrations dans l'humeur aqueuse les plus élevées signalées jusqu'à présent (4,4 mcg/mL) (une comparaison des concentrations dans l'HA après des gouttes topiques par rapport à l'injection intracaméculaire est présentée en annexe II de ces recommandations).

Si des gouttes d'antibiotique sont administrées pendant la période postopératoire immédiate, de nombreux cliniciens préfèrent adopter dans un premier temps une approche vigoureuse, pour une certaine durée, évitant le retrait des gouttes d'antibiotique pour dissuader la mise en place d'une résistance aux antibiotiques. Certains chirurgiens prescrivent des antibiotiques postopératoires fréquents en cas de complications ou en prévision de problèmes de cicatrisation de l'incision. Notons que la PVI topique après l'opération, et avant que la porte d'entrée n'ait complètement cicatrisé, est déconseillée à cause du risque de toxicité intraoculaire si la PVI pénètre dans la plaie.

Actuellement, le choix d'une antiseptie postopératoire est soumis à la discrétion du chirurgien, qui est le plus à même d'évaluer l'environnement postopératoire, en cas de complications, et d'autres facteurs de risque liés aux patients ou aux procédures. Actuellement, les gouttes de fluoroquinolone constituent les agents préférés dans certaines zones, en raison de leur spectre relativement large, de leur capacité à pénétrer l'épithélium cornéen dans une certaine mesure, et de leur disponibilité commerciale. Toutefois, le taux de résistance de ces agents augmente constamment, et les profils de temps/destruction, décrits dans l'annexe II de ces lignes directrices, rappelle que l'administration de gouttes dans les larmes est intrinsèquement inefficace et peut s'avérer inapproprié à l'éradication des bactéries, en particulier dans la chambre antérieure.

Comparaison entre moxifloxacine et céfuroxime

Choix de l'antibiotique intracaméculaire : céfuroxime ou fluoroquinolone ?

La documentation (Espiritu 2007), (Arbisser 2008), (Lane 2008) décrit l'utilisation de la fluoroquinolone intracaméculaire (FQ) (la moxifloxacine en particulier), au lieu de la céfuroxime, citant un plus large spectre d'activité, en particulier vis-à-vis des bactéries à Gram-négatif, et le risque d'allergie à la céphalosporine. Nous avons parlé auparavant du problème d'allergie à la céphalosporine, montrant que l'allergénicité croisée avec la pénicilline n'était

pas préoccupante avec la céfuroxime. Des cas de réaction anaphylactique à la moxifloxacine sont également signalés, bien que non spécifiquement après l'injection intracaméculaire (à l'heure actuelle, le recours aux FQ par voie intracaméculaire reste faible par rapport à la céfuroxime).

Le problème du spectre d'activité, toutefois, invite à débattre des profils de temps/destruction correspondant à ces différents agents par rapport à des doses administrées en toute sécurité par injection intracaméculaire. Le taux de résistance croissant aux fluoroquinolones constitue un autre facteur, comme indiqué ci-dessus.

Le choix entre la moxifloxacine (ou autre antibiotique proposé) et la céfuroxime pour l'injection intracaméculaire en tant que prophylaxie à la fin de l'opération de la cataracte doit prendre en compte une liste de vérification comprenant notamment :

Une efficacité démontrée dans le cadre d'essais cliniques prospectifs et randomisés

À l'heure actuelle, seule la céfuroxime semble apporter une réduction importante des taux d'endophtalmie postopératoire sur le plan statistique¹. La littérature mentionne l'efficacité de la moxifloxacine dans des séries sélectionnées, mais aucune comparaison avec la céfuroxime n'a été publiée. Par ailleurs aucun essai clinique randomisé n'a permis d'évaluer la moxifloxacine intracaméculaire. Une base de données de documentation de plus en plus importante appuie l'efficacité de la céfuroxime intracaméculaire en matière de réduction des taux d'endophtalmie postopératoire, comme nous l'avons illustré précédemment dans ces recommandations.

Spectre d'activité

La critique concernant le fait que des agents comme la moxifloxacine ont un spectre d'activité plus large que la céfuroxime, en particulier vis-à-vis des germes à Gram-négatif, a été formulée. L'incidence de MRSA/MRSE dans les isolats d'endophtalmie, ainsi que de *E. faecalis*, est également mentionnée.

Sur le plan pratique, on peut commencer par voir si les microorganismes situés en dehors du spectre courant de la céfuroxime, comme les souches à Gram-négatif, en particulier la *Ps. aeruginosa*, les souches méthicillinorésistantes ou la *E. faecalis* (décrit plus récemment) sont pris en charge par l'application préopératoire de PVI, qu'il s'agisse de contaminants intraopératoires ou postopératoires. Les organismes à l'origine de l'endophtalmie lors de la période post-opératoire peuvent varier selon les régions du monde, il est donc conseillé au chirurgien de prendre en compte ces tendances.

Pour l'administration intracaméculaire, seuls les agents exempts de chlorure de benzalkonium (BAK) sont admissibles, étant donnée la toxicité de ce dernier vis-à-vis de l'endothélium cornéen. Par conséquent, le potentiel d'efficacité de la moxifloxacine seule est traité ici, puisque l'on signale que la moxifloxacine destinée à l'injection intracaméculaire est adaptée sous la forme des gouttes pour les yeux sans conservateurs. L'annexe II décrit les temps de destruction des bactéries sous l'action des fluoroquinolones avec et sans chlorure de benzalkonium (BAK). Cette section montre que des durées d'exposition prolongées peuvent s'avérer nécessaires pour que la moxifloxacine (sans BAK) puisse détruire les agents

microbiens généralement à l'origine de l'endophtalmie. Même une concentration de 5 000 mcg/mL (= 5 mg/mL) demandait une période relativement longue pour éradiquer certaines souches de bactéries, notamment les souches méthicillinorésistantes. À l'heure actuelle, rien ne prouve que 100 à 500 mcg de moxifloxacine en dose intracaméculaire soient plus efficaces que la céfuroxime pour éradiquer les organismes généralement présents dans le cadre de l'endophtalmie postopératoire. Concernant les autres agents pathogènes, aucune donnée ne permet d'affirmer que des doses de 100 à 500 mcg de moxifloxacine soient efficaces vis-à-vis de ceux-ci après une seule injection intracaméculaire.

Actuellement, les doses intracaméculaires décrites pour la moxifloxacine sont comprises approximativement entre 100 et 500 mcg ; en comparaison, la dose de céfuroxime intracaméculaire dont l'innocuité et l'efficacité ont pu être démontrées est de 1 mg, soit au moins le double de la moxifloxacine.

Même si aucune donnée ne décrit les profils de temps/destruction de la moxifloxacine ou de la céfuroxime en termes de doses ou de délais suivis pour l'injection intracaméculaire, les résultats de l'étude de l'ESCRS confirment l'efficacité clinique de la céfuroxime intracaméculaire vis-à-vis des souches bactériennes accompagnant généralement l'endophtalmie postopératoire.

Disponibilité commerciale et contrôle qualité de la production

La céfuroxime intracaméculaire est depuis peu disponible en Europe sous le nom d'Aprokam[®], indiquée dans la prophylaxie de l'endophtalmie après une opération de la cataracte. Ce produit est fabriqué et approuvé par l'agence européenne des médicaments (EMA) pour l'injection intracaméculaire. Par ailleurs, il n'existe aucun produit approuvé pour la moxifloxacine intracaméculaire. En cas d'utilisation intracaméculaire de la moxifloxacine, les cliniciens ont déclaré avoir utilisé des gouttes oculaires disponibles dans le commerce (concentration à 0,5 %) et en avoir prélevé une petite dose du flacon de collyre pour l'injection oculaire. Même si ces gouttes pour les yeux sont fabriquées pour être stériles avant ouverture, d'autres spécifications pour les injectables ne s'appliquent pas aux gouttes de collyre. Par conséquent, à l'heure actuelle, le seul produit approuvé disponible est la céfuroxime intracaméculaire, spécialement fabriquée pour l'injection intracaméculaire. Ce facteur peut être ennuyeux en cas de problème médico-légal.

CHOIX DE L'INJECTION INTRACAMÉULAIRE, DE L'INJECTION SOUS-CONJONCTIVALE OU DES GOUTTES TOPIQUES

L'annexe II compare notamment des concentrations d'antibiotique dans les larmes et l'humeur aqueuse d'un œil normal, après des gouttes topiques, une injection intracaméculaire et une injection sous-conjonctivale. En résumé, l'injection intracaméculaire administre l'antibiotique directement dans l'humeur aqueuse en concentrations nettement supérieures à celles obtenues après des gouttes topiques ou l'injection sous-conjonctivale. Bien sûr, il appartient au chirurgien de décider du traitement complémentaire (gouttes ou injection sous-conjonctivale), toutefois la compréhension des concentrations de médicament comparatives obtenues et de la pharmacocinétique comparative permettront d'orienter le processus décisionnel.

ANNEXE I PRÉPARATION DE DOSES INTRAVITRÉENNES

Tous les antibiotiques doivent être préparés par la pharmacie de l'hôpital, suivant les protocoles en place pour les agents utilisés dans le service d'ophtalmologie et dans les salles d'opération prévues pour les interventions de chirurgie oculaire. Il convient de s'assurer que ceux-ci reflètent les médicaments disponibles dans chaque pays respectif, puisque les produits du commerce destinés à l'administration parentérale peuvent varier selon les pays.

Toutefois, pour les cas d'urgence, est joint au présent document les lignes directrices pour la dilution des antibiotiques en salle d'opération.

Tout l'équipement doit être stérile, suivant des procédures réalisées sur une surface stérile. Le mélange des médicaments doit s'effectuer en retournant ou en tournant la bouteille 25 fois pour éviter la formation de mousse.

Parmi les choses importantes à faire et à éviter :

- Ne jamais transvaser de médicaments dilués dans le même flacon ou dans le flacon d'origine pour le diluer davantage
- Ne jamais diluer à plus de 1 pour 10
- Utiliser une solution saline normale sans conservateurs pour la dilution
- Ne pas utiliser les seringues plus d'une fois
- Ne pas réutiliser les flacons
- Si possible, éviter d'utiliser des produits médicamenteux contenant des conservateurs
- Ne pas changer les aiguilles après avoir utilisé toute la dose contenue dans la seringue pour l'injection sauf 0,1 ml. (n'oubliez pas qu'une certaine rétention peut se produire à l'intérieur du noyau de l'aiguille, correspondant à « l'espace mort », qui peut varier selon les seringues). Prélever systématiquement au moins 0,5 ml de solution dans une seringue de 1 ml, et expulser tout sauf 0,1 ml après avoir fixé la voie d'administration finale, afin d'injecter dans l'œil un dosage complet de 0,1 ml contenant la dose.
- Ne pas diriger l'aiguille vers la rétine, l'orienter de préférence vers l'avant, en effectuant l'injection très délicatement dans l'espace semi-vitréen.
- Injecter les médicaments doucement, en 1 à 2 minutes

Avant de préparer les dilutions, il faut impérativement vérifier la quantité d'antibiotique dans le flacon, puisque le même antibiotique peut être vendu avec différentes concentrations dans chaque pays européen.

REMARQUES GÉNÉRALES POUR LES PROCÉDURES

DE DILUTION : Le tableau figurant au verso présente les procédures de dilution et concentrations respectives, avec la dose intravitréenne finale. Afin d'éviter toute répétition, les seringues, flacons et équipements à utiliser sont illustrés ici dans ces instructions d'échantillon pour diluer la vancomycine :

Vancomycine : Dose intravitréenne = 1 000 µg. Reconstituer un flacon de 250 mg de vancomycine en ajoutant une solution saline stérile normale pour l'injection (0,9 %) jusqu'à un volume de 10 ml

dans une bouteille stérile pourvue d'un bouchon. Bien mélanger. Prélever 2 ml exactement et les ajouter à 3 ml de solution saline stérile normale dans une bouteille stérile pourvue d'un bouchon. Bien mélanger (concentration actuelle = 10 mg/mL). Utiliser une dose intravitréenne de 0,1 ml = 1000 µg.

Amphotéricine B : celle-ci demande de l'eau stérile et trois séries de dilutions, de la manière suivante :

- 1) Utiliser un flacon de 50 mg/mL. Reconstituer avec 10 ml d'eau stérile pour l'injection. (produit une concentration de 5 mg/ml).
- 2) Prélever 1 ml de cette dilution, ajouter à 9 ml d'eau stérile pour l'injection. (produit une concentration de 500 mcg/mL).
- 3) Prélever 1 ml de cette deuxième dilution, ajouter à 9 ml de dextrose 5 % diluée à l'eau. (produit une concentration de 50 mcg/mL).

La dose de 5 mcg est contenue dans 0,1 ml de la dernière dilution. Noter que certains cliniciens utilisent une dose de 10 mcg.

Si l'on dispose de bouteilles de solution saline de 50 ml, on peut utiliser la méthode suivante [Cordoves 2001] :

Vancomycine - mélanger un flacon de 500 mg avec 5 ml de solution saline prélevée sur une bouteille de 50 ml, bien secouer puis remettre dans la bouteille de 50 ml. La dilution donne 10 mg/ml (une dose de 0,1 ml contient 1 mg).

Céftazidime - mélanger un flacon de 1g (1000 mg) avec 5 ml de solution saline prélevée sur une bouteille de 50 ml, bien secouer puis remettre dans la bouteille de 50 ml. La dilution donne 20 mg/ml (une dose de 0,1 ml contient 2 mg).

Amikacine - flacon de 500 mg/2 ml. Prélever 0,8 ml (= 200 mg) et injecter dans une bouteille de 50 ml (il convient de prélever auparavant 0,8 ml de solution saline pour une concentration précise), bien secouer. La dilution donne 4 mg/mL (une dose de 0,1 ml contient 400 µg)

Autres remarques concernant les doses intravitréennes :

L'amphotéricine B (5-7,5 µg), antibiotique fongicide disponible pour l'injection intravitréenne, a été l'agent antifongique de prédilection dans l'approche de l'endophtalmie fongique, mais son spectre ne couvre pas tous les champignons. On utilise actuellement de manière routinière le voriconazole, un triazole possédant un plus large spectre d'activité antifongique, une bonne biodisponibilité orale et une bonne pénétration intraoculaire et qui s'avère également sûr pour l'injection intravitréenne (100 µg), dans le cadre d'un traitement antifongique de première ligne. On s'inquiète de plus en plus pour la résistance aux agents antifongiques.

L'endophtalmie fongique est souvent traitée avec différents agents antifongiques et les traitements combinés sont courants. Alors que plusieurs injections sont généralement requises, le nombre et l'intervalle ne sont pas normalisés, mais liés à la réaction clinique. Un traitement antifongique systémique est également nécessaire, et un traitement de 6 à 12 semaines est généralement recommandé. Il faut identifier la source de l'infection et adopter les mesures qui conviennent.

PRÉPARATION D'INJECTIONS ANTIBIOTIQUES INTRAVITRÉENNES

Antibiotique	Taille du flacon	Quantité de diluant initiale, à/avec volume	Concentration initiale	Aliquot	Ajouté au volume solution saline normale	Concentration finale	Dose prescrite
AMIKACINE	500mg	jusqu'à 10 ml (NS)	50 mg/mL	0,8 ml	9,2 ml	4 mg/mL	AMIKACINE 400 mcg
MÉTHODE 2	500 mg	Utilisation d'une flacon de 50 ml (voir au verso)					
AMPHOTÉRICINE^a	Voir méthode spéciale au verso						
CÉFTAZIDIME	500 mg	jusqu'à 10 ml (NS)	50 mg/mL	2 ml	3 ml	20 mg/mL ²	CÉFTAZIDIME 2 000 mcg
MÉTHODE 2	1 gramme (= 1 000 mg)	flacon de 5 ml (NS)/50 ml (voir au verso)					
CLINDAMYCINE	300 mg/2 ml	+1 ml NS jusqu'à volume de 3 ml	100 mg/mL	1 ml	9 ml	10 mg/mL	CLINDAMYCINE 1 000 mcg
GENTAMICINE							
MÉTHODE 1	3 000 mcg/ml min., utiliser 2 ml	+ 1ml NS jusqu'à volume de 3 ml	2 000 mcg/mL	0,1 ml	-----	[2 000 mcg/mL]	GENTAMICINE 200 mcg
MÉTHODE 2	40 mg/mL (sans conservateur)	-----	-----	0,5 ml	9,5 ml	2 mg/mL	GENTAMICINE 200 mcg
MICONAZOLE	10 mg/mL ampoule -1 ml	+ 9 ml (NS)	1 mg/ml	1 ml	9 ml	100 mcg/mL	MICONAZOLE 10 mcg
VANCOMYCINE	250 mg	10 ml(NS)	25 mg/mL	2 ml	3 ml	10 mg/mL	1 000 mcg
MÉTHODE 2	500 mg	flacon de 5 ml (NS)/50 ml (voir au verso)					

(Remarque : si l'on dispose de produits injectables par voie INTRATHÉCALE, qui ne contiennent pas de conservateurs, ils ont la préférence sur les produits contenant des conservateurs. Noter que les concentrations de ces produits peuvent différer de celles des produits destinés à l'injection parentérale).

Annexe II PHARMACOCINÉTIQUE ET PHARMACODYNAMIQUE (PC/PD) : **principes fondamentaux permettant de comprendre l'action antibiotique dans l'œil**

AVANT-PROPOS

La science de la pharmacocinétique/pharmacodynamique est encore un outil relativement méconnu et nettement sous-utilisé quand il s'agit d'atteindre notre objectif de dispenser des régimes antibiotiques efficaces dans l'œil, que ce soit pour le traitement ou la prévention des infections.

Dans les sections suivantes des présentes lignes directrices, les données mettent en évidence l'effet incontestable de l'injection intracaméculaire, de même que le nombre croissant de témoignages attestant que l'instauration d'une injection intracaméculaire, ou son adjonction à d'autres régimes, permet de réduire considérablement les taux d'endophtalmie postopératoire.

À bien des égards, comme les organismes de réglementation exigent des essais cliniques importants pour accorder l'approbation d'un traitement clinique, il faut souvent mettre, comme il est couramment dit « la charrue avant les boeufs ». Pourtant, les principes sous-jacents de la science, de la logique fondamentale, régissent la manière dont les médicaments vont interagir avec des

organes cibles comme l'œil. L'examen de ces principes fondamentaux permet de gagner beaucoup de temps et d'argent, et prépare le terrain en vue d'obtenir davantage de renseignements susceptibles de contribuer à notre cause. Cela permet d'acquérir une logique scientifique.

Le champ d'investigation est grand ouvert et appelle ce type de recherche en ophtalmologie aujourd'hui. Nous allons vers une époque où une partie plus importante de la population mondiale aura besoin d'une opération de la cataracte, et avec des défis régionaux probablement différents des nôtres. Pour conserver une longueur d'avance sur cette dynamique en constante évolution, il convient de laisser la recherche fondamentale guider notre réflexion.

Cette annexe passe en revue quelques concepts simples de PK/PD qui devraient susciter l'intérêt et la confiance sur notre capacité à rassembler des réalités scientifiques et à les adapter à nos besoins, puisque nous définissons mieux les régimes prophylactiques de prévention de l'endophtalmie postopératoire.

Nous avons inclus cette section sur les aspects de PC/PD étant donné que ce sujet reste un domaine de la prophylaxie aux antibiotiques pour l'œil encore méconnu et peu exploré. Les principes scientifiques fondamentaux décrivant le mode de répartition des antibiotiques dans les tissus ou espaces oculaires et la manière dont les concentrations d'antibiotique influent sur l'éradication microbienne, sont essentiels pour concevoir une stratégie prophylactique en vue de l'opération de la cataracte.

On peut dire que presque aucune étude ne s'est efforcée de reproduire, dans un environnement de laboratoire, les circonstances cliniques de la vie réelle entourant la contamination bactérienne de l'œil pendant l'opération de la cataracte et de quantifier les besoins en termes d'administration d'antibiotique dans cet environnement. Les données PK/PD de la prophylaxie aux antibiotiques ne sont donc pas définies. Il existe sans aucun doute de nombreuses variables et, pour pallier ce manque, on laisse le chirurgien ophtalmologue supposer, ou assumer, que les régimes antibiotiques choisis de manière empirique devraient fonctionner. Dans cette annexe, nous mettons les outils fondamentaux à la disposition des étudiants travaillant sur ce sujet important, pour les aider à interpréter la littérature et à diriger leurs recherches.

On a assisté ces dernières années à l'émergence d'une vision fondamentalement erronée basée sur la supposition que le simple fait d'atteindre la MIC microbienne donnée dans l'humeur aqueuse, par exemple, constituait l'objectif final, et que l'éradication bactérienne s'ensuivrait. Cette supposition sous-jacente a amené de nombreuses recherches à mesurer des pics de concentrations d'antibiotiques d'après une grande variété de régimes préopératoires à base de gouttes antibiotiques. Ces étapes préliminaires étaient importantes pour jeter les bases d'une bonne compréhension des limitations de différentes formes d'administration d'antibiotiques dans l'œil. Heureusement, la recherche de ces dernières années s'est aventurée plus loin en décrivant les profils bactériens de temps/destruction et en reconnaissant que le *temps* était souvent un facteur aussi important que la concentration d'antibiotique pour l'éradication bactérienne dans l'œil.

La pharmacocinétique (PK) est la science qui décrit la répartition mathématique des médicaments dans l'organisme ; elle utilise entre autres paramètres : les taux d'absorption, la répartition tissulaire, les pics de concentrations et les taux d'élimination. La pharmacodynamique (PD) décrit l'effet pharmacologique de ces concentrations médicamenteuses par rapport à un objectif cible. Dans le cas de la prophylaxie des infections dans l'œil, la PK/PD décrit les concentrations de médicament obtenues, et l'effet qu'elles vont probablement exercer sur les bactéries ou d'autres microbes. L'une des raisons pour lesquelles la quantité de données dans ce domaine est limitée, c'est que l'œil ne se prête pas vraiment à de multiples échantillonnages et qu'il est difficile d'établir des modèles animaux précis.

Par conséquent, les rapports présentant la "pharmacocinétique" oculaire des antibiotiques dans la documentation se limitent souvent aux simples concepts de pics de concentration d'antibiotique, mesurés à différents moments appropriés. Ces conclusions vont de pair avec une compréhension collective des définitions de laboratoire standard de "sensibilité" ou de "résistance" microbienne, et pourtant ces normes de laboratoire n'ont pas été adaptées aux conditions propres à l'œil. Il ne manque donc pas d'hypothèses sur ce qui se passe réellement dans l'œil lors de l'administration d'antibiotiques de manière traditionnelle.

Dans ces lignes directrices, nous avons décidé de traiter ces concepts fondamentaux de PC/PD puisqu'ils peuvent être associés à la lutte contre les bactéries qui contaminent l'œil pendant l'opération de la cataracte. Le fait de mieux comprendre ces principes fondamentaux et d'utiliser les informations relatives aux mécanismes d'action des antibiotiques, même celles provenant de sources non ophtalmologiques, nous permet de mieux mettre en place des approches, et des attentes, plus logiques dans le cadre de la prophylaxie de l'endophtalmie postopératoire. Un examen élémentaire de cette documentation permettra de faire la lumière sur les raisons pour lesquelles l'injection d'antibiotique intracamerulaire est probablement la voie d'administration de prédilection à ce moment-là, et pourquoi la réduction notable des taux d'endophtalmie postopératoire décrites dans ces lignes directrices sont en grande partie justifiées par les principes de pharmacocinétique et de pharmacodynamique.

ÉRADICATION MICROBIENNE AVEC GOUTTES D'ANTIBIOTIQUE TOPIQUE : COMPARAISON DE L'INJECTION INTRACAMÉRALE AVEC UNE ADMINISTRATION TOPIQUE PRÉOPÉRATOIRE, ASPECTS PC/PD

Comme il n'est pas possible d'effectuer plusieurs échantillonnages de l'œil humain, et que les modèles expérimentaux ne répondent pas à nos besoins, nous faisons appel au peu de conclusions cliniques disponibles ainsi qu'aux rapports anecdotiques de la littérature. L'étude de l'ESCRS sur la prophylaxie de l'endophtalmie est à ce jour le seul essai clinique qui examine la valeur de l'injection intracamerulaire dans le cadre d'une prophylaxie de l'endophtalmie après opération de la cataracte et inclus des groupes d'étude recevant un régime périopératoire à base de gouttes antibiotiques répétées en plus de l'injection intracamerulaire.

Les résultats de l'étude de l'ESCRS proposent une comparaison entre l'effet relatif de l'injection intracamerulaire et un régime à base de gouttes topiques ; ultérieurement, une étude réalisée par Sundelin and associates (2009), reproduisant le régime à base de gouttes antibiotiques par impulsion de l'étude de l'ESCRS (groupe C) ont donné un aperçu des concentrations dans l'humeur aqueuse qui auraient ainsi pu être obtenues. Le groupe C de l'étude de l'ESCRS s'est avéré inférieur à l'injection intracamerulaire, tandis que l'étude de Sundelin indiquait que les proportions les plus élevées de gouttes de lévofloxacine dans l'humeur aqueuse signalées à ce jour avaient probablement été atteintes, et s'avéraient toutefois beaucoup moins efficaces que l'injection intracamerulaire. Les points abordés ci-dessous permettront de faire la lumière sur les principes étayant les conclusions de ces deux études.

L'action antibactérienne dans l'œil est associée aux concentrations d'antibiotique obtenues sur un site cible, ainsi qu'à la durée des concentrations efficaces pour une période donnée. D'autres facteurs comme la taille de l'inoculum, la virulence du microbe, la réaction immunitaire hôte et la cicatrisation de l'incision, jouent également un rôle. Toutefois, nous nous concentrons ici sur l'administration et les effets anticipés des antibiotiques dispensés dans le cadre de la prévention des infections après une opération de la cataracte.

Gouttes topiques

Deux objectifs fondamentaux motivent l'instillation de gouttes d'antibiotique préopératoire à titre prophylactique dans le film lacrymal : a) réduire la flore microbienne dans le film lacrymal précornéen avant l'intervention chirurgicale, et b) permettre la diffusion d'antibiotiques par voie topique dans la chambre antérieure pour y combattre les bactéries.

On peut décrire trois périodes de temps distinctes dans la prophylaxie antibiotique de l'opération de la cataracte : (1) la période préopératoire (prévoyant l'administration de gouttes topiques afin de réduire et d'éliminer les bactéries à la surface oculaire) ; (2) la période intra-opératoire (comportant un risque de contamination pendant l'intervention chirurgicale en soi) ; (3) la période postopératoire précoce pendant laquelle la cicatrisation de l'incision, l'antisepsie de surface et des facteurs environnementaux peuvent encore réduire l'infection.

a) Période préopératoire

Instillation de gouttes d'antibiotique topiques en concentrations beaucoup plus élevées que celles utilisées dans les procédures de laboratoire standard, qui définissent la susceptibilité ou la résistance bactérienne. Néanmoins, après instillation dans l'œil, ces concentrations se diluent immédiatement dans le film lacrymal et font l'objet d'une élimination rapide par drainage naso-lacrymal.

Le fait que ces concentrations d'antibiotique instillées soient très élevées par rapport aux MIC bactériennes courantes permet de supposer que les bactéries sont détruites à la surface oculaire après l'administration des gouttes d'antibiotique topique. Toutefois, cette supposition néglige un élément important, celui du temps, puisque les effets bactéricides ne sont généralement pas instantanés. Ils demandent en fait une période de contact avec la cible pour produire leur effet bactéricide.

Les études montrent qu'il faudra éventuellement une période étonnamment plus longue de contact pour détruire même les souches de bactéries couramment impliquées dans l'endophtalmie postopératoire.

Les figures 1A et B montrent que, même avec l'exposition in vitro aux gouttes d'antibiotique à dosage maximum disponibles dans le commerce, la destruction des microbes exigeait des périodes d'une heure ou plus [Callegan 2009, Hyon 2009]. Le produit qui contenait du chlorure de benzalkonium (BAK) 0,005 % permettait une destruction bactérienne plus rapide par rapport au produit exempt de cette substance (il convient de noter que les fortes concentrations testées étaient en fait supérieures à celles qui seraient réalisées dans les larmes, puisqu'une dilution immédiate se produit lors de l'instillation des gouttes).

Ces études ont souligné la conclusion un peu surprenante à ce moment-là, que le temps de contact était un élément crucial pour la destruction des bactéries, même pour les concentrations d'antibiotiques élevées qui étaient considérées comme des agents « dépendants de la concentration ». Ces conclusions indiquaient que la destruction bactérienne à la surface oculaire n'était pas un *fait accompli* même avec les gouttes d'antibiotique de fluoroquinolone nouvellement disponibles. Étant donné que

ces gouttes représentent des concentrations d'antibiotique (0,3 % = 3000 µg/mL ; 0,5 % = 5000 µg/L) nettement plus élevées que les MIC de souches microbiennes oculaires courantes (souvent près de 1-2 µg/mL), la capacité de « stérilisation » de la surface oculaire de ces agents semble à présent moins sûre, et leur capacité à éradiquer les bactéries à l'intérieur de l'œil (lorsque les concentrations d'antibiotique sont nettement moins importantes que dans les larmes) encore moins probable.

En fait, un certain nombre d'études ont montré que, malgré des schémas posologiques d'attaque aux gouttes d'antibiotique répété, la surface oculaire n'est pas vraiment « stérilisée » après l'utilisation de gouttes d'antibiotique topique. Comme indiqué précédemment, la povidone iodée reste la solution antiseptique démontrée la plus fiable pour la désinfection de la surface oculaire en préopératoire (mais elle ne doit pas être utilisée à l'intérieur de l'œil en raison de sa toxicité).

Figure 1A

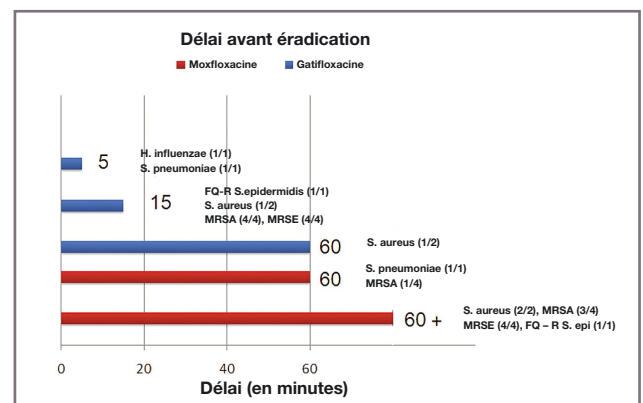


Figure 1B

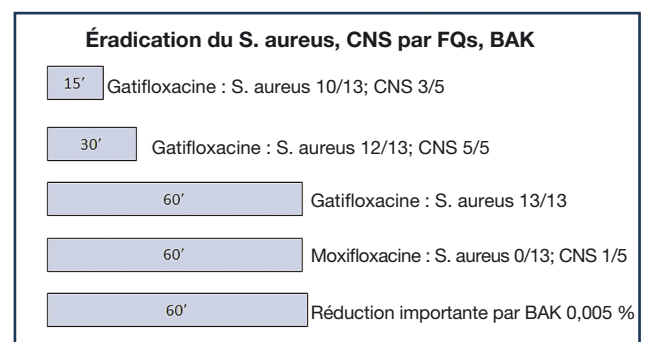


Fig. 1A : adapté de Callegan et al. *Adv Ther* 2009;26:447. Les bactéries ont été exposées in vitro à des gouttes de gatifloxacine 0,3 % ou de moxifloxacine 0,5 % disponibles dans le commerce.

Fig. 1B : adapté de Hyon et al. *J Cat Refract Surg* 2009;35:1609.

Tableau 1. Variabilité selon les patients après administration de gouttes topiques

Forte variabilité en fonction des patients après administration de gouttes : pic \pm SD, plage ($\mu\text{g}/\text{mL}$, gm)			
LARMES			
Raizman et al, 2002	lévofloxacine	221,06	$\pm 256,68$
Akkan et al. 1997	ciprofloxacine	11,28	$\pm 6,98$
	norfloxacine	13,28	$\pm 8,78$
Granvil et al. 2008	besifloxacine	610	± 540
HUMEUR AQUEUSE			
Sundelin et al, 2009	lévofloxacine	4,4	2,56-7,46
Koch et al. 2006	lévofloxacine	1,14	$\pm 0,72$
McCulley et al. 2006	gatifloxacine	0,94	$\pm 0,72$
	moxifloxacine	1,86	$\pm 1,06$
Lai et al. 2007	moxifloxacine	1,58	$\pm 0,75$

Les concentrations reflètent les mesures effectuées à différents points horaires

Concentrations de larmes après administration de gouttes d'antibiotique topique

Malgré les très fortes concentrations d'antibiotique administrées dans les larmes au moyen des gouttes d'antibiotique topique, plusieurs facteurs modèrent l'obtention de concentrations d'antibiotique importantes à l'intérieur de l'œil après l'administration de gouttes.

Variabilité selon les patients : On constate tout d'abord une forte variabilité du pourcentage d'une goutte administrée qui reste dans le cul-de-sac conjonctival. Le cul-de-sac peut recevoir et conserver seulement un très petit volume de liquide. Comme le volume de gouttes commerciales est beaucoup plus important que ce petit volume, une bonne partie de la goutte administrée se répand inutilement en dehors du cul-de-sac conjonctival. À cela s'ajoute l'irrégularité relative à l'auto-administration de gouttes par le patient, qui constitue pour cette raison un mode d'administration de médicament globalement peu efficace et peu fiable. La variabilité entre les patients en ce qui concerne les concentrations d'antibiotiques mesurées dans les larmes après l'administration de gouttes topiques est illustrée dans le tableau 1, où la variabilité (SD, plage) est proche de 100 % de ces concentrations. Le clinicien ne peut donc pas avoir l'assurance qu'une dose d'antibiotique prévue est bel et bien administrée par le biais de gouttes topiques.

Élimination rapide : Le deuxième facteur qui joue sur les concentrations de larmes après l'administration de gouttes topiques est l'élimination rapide des gouttes instillées via les larmes, due au renouvellement de celles-ci, et la baisse rapide correspondante des concentrations d'antibiotique. Freidlander and associates (2006) ont mesuré la baisse des concentrations de BAK dans les larmes après administration d'une goutte d'antibiotique contenant 0,005 % de BAK (équivalent à 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de BAK). Sur une concentration instillée de 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$, il restait seulement 6,4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de BAK dans les larmes au bout de 30 secondes après l'instillation ; au bout d'une minute, les concentrations avaient baissé à 3,2 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Donc, sur une « concentration » de 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ instillée, on ne retrouve que 6 % environ dans les larmes au bout d'une minute de renouvellement lacrymal normal. Même s'il est possible que le BAK n'explique pas complètement la baisse de chaque agent administré dans les larmes (une partie peut rester dans les tissus adjacents), cette étude souligne la perte énorme constatée dans les larmes en cas d'administration sous forme de goutte topique.

B) Période intraopératoire

Concentrations d'antibiotique dans l'humeur aqueuse (HA) après administration de gouttes topiques

Après l'administration topique, l'antibiotique est censé pénétrer par simple diffusion à partir du film lacrymal précornéen, à travers les couches cornée, vers la chambre antérieure (CA). Les concentrations dans l'humeur aqueuse sont décrites après une grande variété de schémas posologiques, avec un échantillonnage de l'humeur aqueuse juste avant l'incision pendant une opération de la cataracte et après avoir suivi un schéma posologique préopératoire spécifique. On a ainsi évalué la valeur de l'augmentation ou de la variation des schémas posologiques préopératoires, en vue d'atteindre les concentrations d'antibiotique les plus fortes possibles dans l'humeur aqueuse.

À chaque fois que ces concentrations mesurées dans l'humeur aqueuse dépassaient les MIC bactériens courants, cela impliquait l'efficacité vis-à-vis du microbe. Pourtant, cette hypothèse peut s'avérer prématurée pour les raisons suivantes :

- Les concentrations d'antibiotique signalées dans l'humeur aqueuse dépassent rarement 1 à 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$, quelle que soit la puissance du dosage préopératoire (tableau 2) [Holland 2008, Ong-tone 2007, Katz 2005, Price 2005, McCulley 2006, Solomon 2005, Kim 2005, Hariprasad 2005, Sundelin 2009 et autres]. Pourtant, ces faibles concentrations vont diminuer encore davantage, parallèlement au taux de renouvellement de l'humeur aqueuse (environ 2 heures). Les concentrations d'antibiotique, ainsi que la période de contact avec la cible bactérienne sont limitées, ce qui permet de penser que les effets bactéricides pourraient ne pas se produire dans ces circonstances.
- Les concentrations d'antibiotique systématiquement faibles mesurées dans l'humeur aqueuse après les gouttes topiques affichent également un degré élevé de variabilité entre les patients ; cela accompagne naturellement la forte variabilité entre les patients constatée dans les larmes. Le processus de diffusion dans l'humeur aqueuse stabilise cette variabilité dans une certaine mesure, mais la variabilité dans la plage d'environ 50 % des pics de concentration dans l'humeur aqueuse est évidente dans le tableau 1. Encore une fois, le clinicien ne peut pas être sûr d'obtenir des concentrations d'antibiotique spécifiques dans l'humeur aqueuse suite à l'administration de gouttes d'antibiotique topique.
- Enfin, il est important de signaler que, quelles que soient les concentrations d'antibiotique obtenues dans l'humeur aqueuse en fonction du dosage des gouttes préopératoires, celles-ci sont drainées au moment de l'incision chirurgicale. Ces concentrations sont donc essentiellement nulles pendant l'intervention chirurgicale. (la contribution d'une séquestration antibiotique quelconque dans les tissus oculaires est minime, voir insignifiante, et ne contribuerait pas à maintenir des concentrations importantes dans l'humeur aqueuse).

En résumé, les concentrations d'antibiotique signalées dans l'humeur aqueuse après des régimes à base de gouttes topiques sont extrêmement faibles par rapport aux concentrations relevées dans les larmes ; elles présentent également une forte variabilité entre les patients, et perdent leur potentiel antimicrobien du fait de leur évacuation au moment de l'incision chirurgicale.

Tableau 2. Concentrations moyennes des fluoroquinolones dans l'humeur aqueuse (mcg/mL) après administration de gouttes topiques

Moxifloxacin 0,5 %	Gatifloxacin 0,3 %	Lévofloxacin		
		0,5 %	1,5 %	
		4,430		Sundelin 2009
		1,619		Bucci 2004
	0,0523		0,976	Holland 2007
1,31	0,63			Solomon 2005
1,18	0,48			Kim 2005
1,74				Katz 2005
	1,26			Price 2005
2,28				Hariprasad 2005
1,86				McCulley 2006
2,16	0,82			Ong-Tone 2007
0,9	0,3			Holland 2008

C) Période postopératoire

Peu de données traitent cette période de manière spécifique, ou la meilleure option de mesures prophylactiques pour celle-ci. Certains cliniciens administrent systématiquement des gouttes d'antibiotique pendant la période postopératoire immédiate, d'autres ne le font pas. Nous avons présenté ci-dessus dans ces lignes directrices les conclusions cliniques liées aux taux d'endophtalmie postopératoire et à l'administration périopératoire de gouttes antibiotiques.

Après une injection intracaméculaire, des concentrations intraoculaires d'antibiotique persistent dans l'humeur aqueuse pendant un certain temps. Une étude réalisée par Sundelin and associates (2009) a reproduit le régime intensif à base de gouttes répétées utilisé dans le groupe C de l'étude de l'ESCRS, où l'on administrait (en plus de deux gouttes préopératoires), trois gouttes de fluoroquinolone itératives, à 5 minutes d'intervalle, à la fin de l'intervention chirurgicale. Ce régime a donné les plus fortes concentrations de fluoroquinolone dans l'humeur aqueuse signalées jusqu'à cette date. Pourtant, le groupe recevant un protocole identique dans l'étude de l'ESCRS (groupe C) affichait un taux d'endophtalmie postopératoire plus élevé que celui recevant de la céfuroxime intracaméculaire (groupe B). Il n'a pas été constaté de différence statistique entre le groupe recevant des gouttes topiques uniquement (groupe C) et le témoin (groupe A), même si un certain effet additif était signalé dans le groupe D (où l'on administrait à la fois l'injection intracaméculaire et des gouttes topiques). Le rapport récent publié en Suède³ n'a pas constaté de bénéfice supplémentaire après adjonction de gouttes périopératoires à la céfuroxime intracaméculaire. Nous l'avons illustré en détail précédemment dans cet ouvrage (tableau 23).

Toutefois, les risques associés à l'opération de la cataracte impliquent que la surface oculaire elle-même constitue le centre d'attention pendant la période postopératoire immédiate. Les cliniciens doivent déterminer si les traitements de la surface oculaire sont garantis, comme indiqué ci-dessus

Implications de PC/PD des concentrations d'antibiotique signalées dans l'humeur aqueuse après administration de gouttes topiques

Étant donné qu'aucune norme de laboratoire ne reproduit les conditions entourant l'administration de gouttes d'antibiotique dans l'œil, il est difficile de déterminer de manière précise l'effet sur les bactéries des interventions antimicrobiennes actuellement mises en œuvre. Nous devons donc nous fier au recoupement de la science que nous connaissons et comprenons, en provenance de différentes sources, pour effectuer des projections logiques vis-à-vis des effets dans l'œil. Ces sources comprennent :

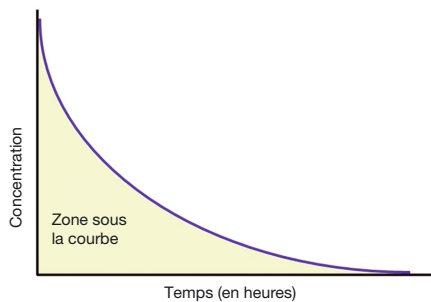
- Définitions standard de laboratoire : Les définitions de laboratoire standard de sensibilité ou résistance bactérienne sont disponibles dans la plupart des régions du monde. Celles-ci reflètent non seulement des données actualisées sur la sensibilité bactérienne locale, mais des tendances évolutives en matière d'étiologie des infections oculaires.
- Les données issues des études de surveillance comme le rapport Ocular TRUST (suivi de la résistance aux États-Unis Aujourd'hui) donnent un aperçu de la sensibilité bactérienne *in vitro* (MIC) des isolats oculaires, et des tendances en matière de résistance bactérienne aux antibiotiques. Nous invitons les cliniciens à s'informer régulièrement au sujet de ce type de rapports dans leur région. En Europe, l'EARS-Net (réseau européen de surveillance de la résistance antimicrobienne), avec le soutien du Centre européen de prévention et de contrôle des maladies, gère une base de données pour l'ensemble des tendances régionales en matière de résistance microbienne.

Néanmoins, ces rapports utilisent généralement des définitions de laboratoire standard pour la susceptibilité ou la résistance bactérienne, où les durées d'exposition en laboratoire entre microbe et antibiotique sont supérieures aux périodes propres aux conditions cliniques en ophtalmologie.

- Données de PC issues de la documentation : Paramètres PK décrivant les profils bactériens de destruction/temps
 - ASC** : la documentation donne un aperçu de la relation entre la destruction microbienne et la durée d'exposition à l'antibiotique, par le biais de paramètres de pharmacocinétique comme l'AUC (aire sous la courbe ; et également l'AUC entre autres). L'AUC permet de mesurer les concentrations d'antibiotique sur la durée (un peu comme les « heures travaillées ») (figure 2) et celles-ci ont été associées à l'éradication bactérienne et/ou à la réussite clinique dans des domaines spécialisés en dehors de l'ophtalmologie. Même si les données publiées proviennent principalement des observations suivant l'administration systémique d'antibiotiques, elles donnent des informations précieuses pour le clinicien ophtalmologue.

Lorsque l'on a analysé les effets des antibiotiques modernes comme les fluoroquinolones (couramment utilisés dans le cadre du traitement des infections respiratoires) en termes d'AUC et d'éradication bactérienne, on a pu constater que le ratio d'AUC/MIC (ratio de l'AUC sur la MIC microbienne) constituait un facteur important pour obtenir de bons résultats [Wispelway 2005], [Zelenitsky 2003]. Un certain nombre d'études ont confirmé qu'un ratio ASC/MIC supérieur à environ 30 (pour un grand nombre de souches à Gram-positif) et supérieur à 100 (pour les Gram-négatifs) était nécessaire pour éradiquer les bactéries, et que des ratios encore plus élevés d'AUC/MIC étaient associés à de meilleurs résultats.

Figure 2. Représentation de l'aire sous la courbe (ASC)



(Unités utilisées : $mg \cdot h/L = mcg \cdot h/mL$)

- **Cmax/MIC** : ce paramètre décrit l'activité antimicrobienne en termes de ratio du pic de concentration antibiotique atteint (Cmax) sur la MIC microbienne (Cmax/MIC). Il s'applique en particulier aux antibiotiques considérés comme « dépendants de la concentration » (par exemple, les fluoroquinolones et les aminosides).

Les ratios souhaitables mentionnés sont $C_{max}/MIC \geq 10$ pour les antibiotiques au fluoroquinolone [Odenholt, Cars] et sont associés à une meilleure éradication bactérienne. Il ne faut toutefois pas considérer ce ratio indépendamment des paramètres ASC/MIC associés de manière fiable à l'éradication des bactéries par des antibiotiques au fluoroquinolone.

- **T>MIC** : Ce paramètre de PK décrit la période de temps (dans l'intervalle posologique) pendant laquelle les concentrations d'antibiotique restent supérieures au MIC microbien ; il est associé aux antibiotiques considérés comme « dépendant de la durée » (ex : céphalosporines, macrolides). Pour ces antibiotiques, les études indiquent une période de temps d'environ 50 % d'intervalle de posologie, où les concentrations d'antibiotique sont maintenues au-dessus du MIC microbien, pour obtenir des effets optimaux.

Il ne convient pas d'approfondir ces paramètres dans le cadre des présentes lignes directrices, puisque d'autres facteurs, entre autres la réaction immunitaire hôte, l'inoculum microbien, la souche bactérienne, la fixation protéique (sans parler des effets d'une dose unique par rapport à plusieurs doses d'antibiotique) jouent également un rôle dans la détermination de la réaction antimicrobienne. Nous devons garder à l'esprit qu'il n'a pas été possible d'établir la relation entre ces paramètres PK et de bons résultats dans le cadre de la prévention (ou du traitement) des infections oculaires, parce que les modèles d'étude sont difficiles à élaborer. Néanmoins, la sensibilisation à ces principes élémentaires de PK/PD permettra au clinicien d'effectuer des comparaisons étendues entre les gouttes topiques et l'injection intracaméculaire ou d'autres voies d'administration dans des conditions cliniques réelles.

Comme il n'est pas possible d'administrer plusieurs injections d'antibiotique dans l'œil, et comme les taux de renouvellement des larmes et de l'humeur aqueuse éliminent l'antibiotique à ces endroits, la meilleure solution est d'optimiser l'administration d'antibiotiques, dans la mesure du possible, afin d'éradiquer les bactéries dans la chambre antérieure de l'œil.

- d) Coordination des connaissances entre les PC/PD antimicrobiens et l'œil

Concentrations d'antibiotique ASC et HA : Le tableau 3 affiche quelques rapports dans lesquels on a mesuré l'ASC de fluoroquinolones courants dans l'humeur aqueuse après l'administration de gouttes préopératoires. Même si l'ASC est décrit uniquement pendant les quelques heures suivant le dosage, il semble que l'on ne peut vraiment pas obtenir les ratios élevés ciblés pour les paramètres ASC/MIC mentionnés dans la documentation (au moins 50 - 100), associés à de bons résultats cliniques après l'administration d'antibiotiques systémiques, dans l'humeur aqueuse après les gouttes topiques.

La figure 3 illustre une comparaison de l'ASC dans l'humeur aqueuse après des gouttes topiques par rapport à une injection intracaméculaire ; l'ASC après l'injection intracaméculaire est environ 1 000 fois plus élevée qu'après l'administration de gouttes topiques.

Le tableau 4 récapitule les comparaisons de plusieurs paramètres de PC dans l'humeur aqueuse après l'administration de gouttes topiques et après une injection intracaméculaire.

Tableau 3. ASC signalée dans l'humeur aqueuse après administration de gouttes topiques

ASC ($\mu g/ml$) dans l'humeur aqueuse après administration FQ de gouttes topiques		
Lévofloxacine 0-90 min	4,05	Sundelin et al. Acta Ophthalmologica 2009
Moxifloxacine 0-3 h	4,41	Katz et al. Cornea 2005
Moxifloxacine 0-2h	1,2	Holland et al. Cornea 2008
Gatifloxacine	0,4	

Figure 3. Comparaison de l'ASC relative après les gouttes IC

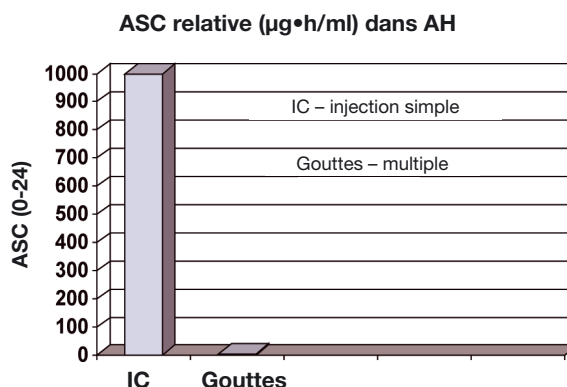


Tableau 4. Résumé des comparaisons PC dans l'humeur aqueuse (HA) entre gouttes et injection intracaméculaire

Niveau HA de comparaison		
	Gouttes (lévofloxacine)	Intracaméculaire (céfuroxime)
Pic HA (Cmax)	4,4 mcg/mL Dosage ESCRS ^a	4 000 mcg/ml Étude de l'ESCRS ^b
Ratio Cmax/MIC	35,2-0,73 (plage MIC 0,125-6 mcg/mL) ^c	125 000-1333 (plage MIC 0,032 – 3mcg/mL) ^c
AUC	4 mg•h/l ^a (t. _{0-1,5 h})	4 125 mg•h/l (t. estimé _{0-1,5 h}) ^d
Ratio ASC/MIC	32-0,6 ^a	688-33 000 (t. estimé _{0-1,5 h}) ^d

a. Données fournies par Sundelin et al. 2009, Acta Ophthalmologica 87:160, reproduction du dosage du Groupe C de l'étude de l'ESCRS.
 b. Extrapolation à partir de l'étude 2007 de l'ESCRS, J Cat Refract Surg 33:978, utilisation de dose de céfuroxime 1 mg et volume HA de 0,25 ml.
 c. Valeurs MIC obtenues à partir des données de l'étude ESCRS et Seal D, et al. J Cat Refract Surg 2008; 34:1439-50.
 d. Utilisation de l'AUC estimé calculé, 0-1,5 h à partir des données disponibles.

Les résultats de l'étude de l'ESCRS ont confirmé que les taux d'endophtalmie postopératoire dans le groupe d'étude recevant l'injection intracaméculaire (Groupe B) étaient inférieures à ceux du groupe recevant les gouttes d'antibiotique topique (Groupe C). Cette conclusion est encore plus significative sachant que, dans l'étude de l'ESCRS, le groupe C suivait un traitement à base de gouttes de fluoroquinolone par impulsion à la fin de l'intervention chirurgicale (par opposition aux gouttes préopératoires seulement), ce qui permet une comparaison plus directe des gouttes topiques par rapport à l'injection intracaméculaire.

Comparaison entre l'injection intracaméculaire et l'injection sous-conjonctivale

L'injection sous-conjonctivale doit normalement administrer des concentrations plus faibles d'antibiotique dans la chambre antérieure (CA) par rapport à une injection intracaméculaire, du fait que l'injection sous-conjonctivale implique la diffusion du médicament dans la chambre antérieure. Jenkins and associates (1996) ont mesuré les concentrations de céfuroxime après l'injection sous-conjonctivale de 125 mg de céfuroxime ; les pics de concentration moyens dans l'humeur aqueuse (12 à 24 minutes après la dose) étaient de 20,33 µg/mL. En comparaison, une injection intracaméculaire de 1 mg de céfuroxime devrait distribuer environ 3 300 µg/mL de céfuroxime dans la chambre antérieure (en supposant que celle-ci représente un volume de 0,3 ml), soit au moins 100 fois plus.

Un des centres a signalé la division par trois du taux d'endophtalmie postopératoire après interruption de la pratique d'injection sous-conjonctivale de 50 mg de céfuroxime et remplacement par une injection intracaméculaire de 1 mg de céfuroxime à la fin de l'opération de la cataracte [Yu-Wai-Man 2008]. La gêne ressentie par le patient représente un autre inconvénient de l'injection sous-conjonctivale.

Néanmoins, beaucoup de centres ont recours aux injections sous-conjonctivales, puisque celles-ci permettent d'administrer dans la chambre antérieure des concentrations d'antibiotique plus fortes

que les gouttes. Jenkins and associates ont signalé que les gouttes topiques de céfuroxime 50 mg/mL donnaient des concentrations dans l'humeur aqueuse comprises entre 0,18 et 2,16 µg/mL ; en revanche, l'injection sous-conjonctivale de 25 mg de céfuroxime donnait des pics de concentration dans l'humeur aqueuse de 2,31-5,65 µg/mL.

Solutions d'irrigation

Les solutions d'irrigation administrent un flux d'antibiotique selon une concentration constante. Ces concentrations d'antibiotique sont toutefois considérablement inférieures aux concentrations administrées par injection intracaméculaire. Par ailleurs, il n'y a pas moyen de quantifier l'exposition totale aux antibiotiques après l'irrigation. Le facteur supplémentaire du temps d'exposition aux antibiotiques atténue également l'utilité de ces solutions d'irrigation. L'activité antimicrobienne *In vitro* de la vancomycine est observée au bout d'environ 3 à 4 heures, avec une activité complète affichée au bout de 24 heures [Kowalski 1998, Caillon 1989, Gritz 1996, Keveline 2002].

Une étude a relevé un taux de contamination de 5 % dans la chambre antérieure chez des patients traités avec une solution d'irrigation contenant de la vancomycine et de la gentamicine, par rapport à un taux de 12 % dans le groupe traité au placebo [Ferro 1997], ce qui indique que la contamination de la chambre antérieure peut persister malgré l'utilisation de solutions d'irrigation. Certains rapports ont décrit une réduction des taux de contamination après une solution d'irrigation [Mendivil 2001, Beigi 1998], mais la non-détection d'une différence du taux de contamination est également signalée après l'utilisation d'une solution d'irrigation à base de vancomycine [Feys 1997]. Une étude signale que 90 % (9/10) des isolats à Gram-positif dans les cas d'endophtalmie correspondant à une vaste série rétrospective étaient sensibles à la céfuroxime, alors que tous les isolats (10/10) étaient résistants à la gentamicine et 50 % (4/8) aux fluoroquinolones testés. Tous les isolats à Gram-négatif (3/3) étaient sensibles à la céfuroxime, à la gentamicine et aux fluoroquinolones [Ness 2011]. Pendant la période de l'étude, une irrigation à base de gentamicine a été utilisée, mais non d'antibiotique intracaméculaire.

Les principes fondamentaux restent les suivants : a) les concentrations d'antibiotique utilisées dans les solutions d'irrigation sont nettement inférieures par rapport à l'injection intracaméculaire ; b) il n'y a essentiellement pas de période continue de contact avec la cible bactérienne en cas d'utilisation de solutions d'irrigation, sauf en cas de faible concentration inférieure.

Il ne faut toutefois pas négliger le problème de la toxicité rétinienne potentielle sous irrigation abondante avec certains antibiotiques (en particulier les aminosides), ainsi que le risque d'encourager la résistance bactérienne du fait de l'exposition ouverte à l'antibiotique sur le champ chirurgical. L'utilisation de solutions d'irrigation plutôt que d'une injection intracaméculaire ne semble pas présenter un véritable avantage.

Plus précisément, l'utilisation d'antibiotiques dans les solutions d'irrigation est déconseillée par des organismes tels les Centers for Disease Control (1995), l'American Academy of Ophthalmology (AAO-CDC 1999) et également par les cliniciens (Mai 2000). Pour toutes ces raisons, et comme l'utilité des antibiotiques dans les solutions d'irrigation n'a pas été démontrée, ce mode de prophylaxie n'est pas recommandé dans les présentes lignes directrices.

RÉFÉRENCES ET BIBLIOGRAPHIE

PRINCIPALES RÉFÉRENCES

1. Endophthalmitis Study Group, European Society of Cataract & 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
2. Shorstein NH, Winthrop KL, Herrinton LJ. Decreased postoperative endophthalmitis rate after institution of intracameral antibiotics in a Northern California eye department. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39:8-14
3. Friling E, Lundström M, Stenevi U, Montan P. Six-year incidence of endophthalmitis after cataract surgery: Swedish national study. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39: 15-21
4. Seal D, Reischl U, Behr A et al; ESCRS Endophthalmitis Study Group. Laboratory diagnosis of endophthalmitis: comparison of microbiology and molecular methods in the European Society of Cataract & Refractive Surgeons multicenter study and susceptibility testing. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34: 1439-1450
5. Lundström M, Wejde G, Stenevi U, et al. Endophthalmitis after cataract surgery: a nationwide prospective study evaluating incidence in relation to incision type and location. *Ophthalmology* 2007;114:866-70
6. Barreau G, Mounier M, Marin B, Adenis JP, Robert PY. Intracameral cefuroxime injection at the end of cataract surgery to reduce the incidence of endophthalmitis: French study. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38: 1370-5
7. Van der Merwe J, Mustak H, Cook C. Endophthalmitis prophylaxis with intracameral cefuroxime in South Africa. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38: 2054
8. García-Saenz MC, Arias-Puente A, Rodríguez-Caravaca G, et al. Effectiveness of intracameral cefuroxime in preventing endophthalmitis after cataract surgery: Ten year comparative study. *J Cataract Refract Surg* 2010;36:203-207
9. Rodríguez-Caravaca G, García-Sáenz MC, Villar-del-Campo MA, et al. Incidence of endophthalmitis and impact of prophylaxis with cefuroxime on cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2013;39:1399 - 1403
10. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 1479-1496
11. Barry P, Gardner S, Seal D et al; ESCRS Endophthalmitis Study Group. Clinical observations associated with proven and unproven cases in the ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35: 1523-31
12. Montan PG, Wejde G, Koranyi G, Rylander M. Prophylactic intracameral cefuroxime: Efficacy in preventing endophthalmitis after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2002;28: 977-981
13. Montan PG, Wejde G, Setterquist H, et al. Prophylactic intracameral cefuroxime; evaluation of safety and kinetics in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2002;28:982-987
14. Barry P. Adoption of intracameral antibiotic prophylaxis of endophthalmitis following cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*, in press.

BIBLIOGRAPHIE

- AAO-CDC Task Force: The prophylactic use of vancomycin for intraocular surgery. Quality of Care Publications, Number 515, American Academy of Ophthalmology, San Francisco, CA, October 1999
- Aguilar HE, Meredith TA, Drews C, Grossniklaus H, Sawant AD, Gardner S. Comparative treatment of experimental *Staphylococcus aureus* endophthalmitis. *Am J Ophthalmol* 1996;121:310-7
- Albrecht E, Richards JC, Pollock T et al. Adjunctive use of intravitreal dexamethasone in presumed bacterial endophthalmitis: a randomised trial. *Br J Ophthalmol* 2011; 95:1385-8
- Alcon Laboratories. Product Information 5.1 Warnings and Precautions. Available at: http://ecatalog.alcon.com/PI/Vigamox_us_en.pdf. Accessed August 12, 2013
- Aldave AJ, Stein JD, Deramo VA et al. Treatment strategies for postoperative *Propionibacterium acnes* endophthalmitis. *Ophthalmology* 1999; 106: 2395-401
- Alemán AM, Quirce S, Cuesta J, Novalbos A, Sastre J. Anaphylactoid reaction caused by moxifloxacin. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2002;12:67-8
- American Academy of Ophthalmology. Cataract in the Adult Eye; Preferred Practice Patterns. San Francisco, CA, American Academy of Ophthalmology, 2011. Available at: http://one.aao.org/CE/PracticeGuidelines/PPP_Content. Accessed August 12, 2013
- Anand AR, Therese KL, Madhavan HN. Spectrum of aetiological agents of postoperative endophthalmitis and antibiotic susceptibility of bacterial isolates. *Indian J Ophthalmol* 2000; 48: 123-8.
- Anderson RL, Vess RW, Carr JH, et al. Investigations of intrinsic *Pseudomonas cepacia* contamination in commercially manufactured povidone-iodine. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1991 May;12(5):297-302
- www.medicines.org.uk/emc/printfriendlydocument.
- Apt L, Isenberg S, Yoshimori R, et al. Chemical preparation of the eye in ophthalmic surgery. III: effect of povidone-iodine on the conjunctiva. *Arch Ophthalmol* 1984;102:728-729
- Arbisser LB. Safety of intracameral moxifloxacin for prophylaxis of endophthalmitis after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2008 Jul;34(7):1114-20.
- Baillif S, Roue-Sobas C, Le-Duff F, Kodjikian L. Aqueous humor contamination during phacoemulsification in a university teaching hospital. *J Fr Ophtalmol*. 2012 Mar;35(3):153-6.
- Bannerman TL, Rhoden DL, McAllister SK, et al. The source of coagulase-negative staphylococci in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A comparison of eyelid and intraocular isolates using pulsed-field gel electrophoresis. *Arch Ophthalmol* 1997;115:357-61
- Barry P, Behrens-Baumann W, Pleyer U, Seal D, 2007 2nd Edition ESCRS Guidelines on prevention, investigation and management of post-operative endophthalmitis. www.es CRS.org
- Barry, P., Seal, D. V., Gettinby, G., Lees, F., Peterson, M., Revie, C. W.: ESCRS study of prophylaxis of post-operative endophthalmitis after cataract surgery: Preliminary report of principal results from a European multi-centre study. *J Cataract Refract Surg*. 32, 2006, 407 – 410
- Barza M, Pavan PR, Dofit BH et al. Evaluation of microbiological diagnostic techniques in postoperative endophthalmitis in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 1142-1150
- Behndig A, Cochener B, Güell JL, et al. Endophthalmitis prophylaxis in cataract surgery: Overview of current practice patterns in 9 European countries. *J Cataract Refract Surg*. 2013 Sep;39(9):1421-1431.
- Behndig A, Montan P, Stenevi U et al. One million cataract surgeries: Swedish Cataract Registry 1992-2009. *J Cataract Refract Surg* 2011;37:1539-45.

- Beigi, B., Westlake, W., Chang, B., Marsh, C., Jacob, J., Riordan, T.: The effect of intracameral, per-operative antibiotics on microbial contamination of anterior chamber aspirates during phacoemulsification. *Eye* 12, 1998, 390 - 394
- Behrens-Baumann, W.: Mycosis of the Eye and its Adnexa. In: *Developments in Ophthalmology* 32, S. Karger AG, Basel 1999 (with a contribution by R. Rüchel)
- Bispo PJ, de Melo GB, Hoffling-Lima AL, Pignatari AC. Detection and gram discrimination of bacterial pathogens from aqueous and vitreous humor using real-time PCR assays. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 873- 881
- Bodnar Z, Clouser S, Mamalis N. Toxic anterior segment syndrome: Update on the most common causes. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38: 1902-10
- Bucci FA Jr , Amico LM, Evans RE. Antimicrobial efficacy of prophylactic gatifloxacin 0.3% and moxifloxacin 0.5% in patients undergoing phacoemulsification surgery. *Eye Contact Lens* 2008;34:39-42
- Caillon, J., Juvin, M. E., Pirault, J. L., Drugeon, H. B.: Activité bactéricide de la Daptomycine (LY 146032) comparée à celle de la Vancomycine et de la Teicoplanine sur les bactéries à gram positif. *Path Biol* 37, 1989, 540 - 548
- Cakir M, Imamoglu S, Kekic O, et al. An outbreak of early-onset endophthalmitis caused by *Fusarium* species following cataract surgery *Curr Eye Res* 2009;34:988-95
- Callegan MC, Novosad BD, Ramadan RT, et al. Rate of bacterial eradication by ophthalmic solutions of fourth-generation fluoroquinolones. *Adv Ther* 2009;26:447-454.
- Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, et al. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. *J Emerg Med* 2012;45: 612-620
- Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. *J Emerg Med.* 2012 May;42(5):612-20
- Carrim ZI, Mackie G, Gallacher G, Wykes WN. The efficacy of 5% povidone-iodine for 3 minutes prior to cataract surgery. *Eur J Ophthalmol.* 2009 Jul-Aug;19(4):560-4.
- Centers for Disease Control. Persons with Meningitis Linked to Epidural Steroid Injections by State. Available at:<http://www.cdc.gov/hai/outbreaks/meningitis-map.html>. Accessed August 12, 2013
- Center for Disease Control: Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. *Morb Mort Wkly Rep* 44 (RR-12), 1995, 1 - 13
- Chang DF, Braga-Mele R, Mamalis N, et al. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery; results of the 2007 ASCRS member survey; the ASCRS Cataract Clinical Committee. *J Cataract Refract Surg.* 2007; 33:1801-1805
- Chang B, Knowles SR, Weber E. Immediate hypersensitivity to moxifloxacin with tolerance to ciprofloxacin: report of three cases and review of the literature. *Ann Pharmacother* 2010;44:740-5
- Ciulla TA, Starr MB, Masket S. Bacterial endophthalmitis prophylaxis for cataract surgery: an evidence-based update. *Ophthalmology* 109, 2002, 13 - 24
- Clark WL, Kaiser PK, Flynn HW Jr et al. Treatment strategies and visual acuity outcomes in chronic postoperative *Propionibacterium acnes* endophthalmitis. *Ophthalmology* 1999; 106: 1665-70.
- Cordoves, L., Abreu, A., Seal, D., Barry, P.: Intravitreal antibiotics: The emergency kit. *J Cataract Refract Surg* 27, 2001, 971 - 972
- 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 -1055
- Deramo VA, Lai JC, Fastenberg DM, Udell IJ. Acute endophthalmitis in eyes treated prophylactically with gatifloxacin and moxifloxacin. *Am J Ophthalmol* 2006;142: 721-5.
- Deramo VA, Ting TD. Treatment of *Propionibacterium acnes* endophthalmitis. *Cur Opin Ophthalmol* 2001;12: 225-9
- Derek Y. Kunitomo, DY, Das T, Sharma S, et al. Microbiologic Spectrum and Susceptibility of Isolates: Part I. Postoperative Endophthalmitis. Endophthalmitis Research Group. *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 240-2
- Dubey R, Brettell DJ, Montfort J, et al. Obviating endophthalmitis after cataract surgery: excellent wound closure is the key. *Arch Ophthalmol* 2011;129:1504-5
- Doft BM, Kelsey SF, Wisniewski SR. Retinal detachment in the endophthalmitis vitrectomy study. *Arch Ophthalmol* 2000; 118:1661-1665
- Duerden B. MRSA: why have we got it and can we do anything about it? *Eye* 2012;26; 218-221
- Espirito CR, Caparas VL, Bolinao JG. Safety of prophylactic intracameral moxifloxacin 0.5% ophthalmic solution in cataract surgery patients. *J Cataract Refract Surg.* 2007 Jan;33(1):63-8.
- Ferguson AW, Scott JA, McGavigan J, et al. Comparison of 5% povidone-iodine solution against 1% povidone-iodine solution in preoperative cataract surgery antisepsis: a prospective randomised double blind study. *Br J Ophthalmol.* 2003 Feb;87(2):163-7
- Ferro JF, de-Pablos M, Logrono MJ et al. Postoperative contamination after using vancomycin and gentamicin during phacoemulsification. *Arch Ophthalmol* 1997;155:165-70
- Feys, J., Salvanet-Bouccara, A., Emond, J. Ph., Dublanchet, A.: Vancomycin prophylaxis and intraocular contamination during cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 23, 1997, 894 - 897
- Ficker LA, Meredith TA, Gardner SK, Wilson LA. Cefazolin levels after intravitreal injection: Effects of inflammation and surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1990;31:502-505
- Freidlander MH, Breshears D, Amoozgar B et al. The dilution of benzalkonium chloride (BAK) in the tear film. *Advances in Therapy* 2006;23:835-841
- Gan IM, Ugahary LC, van Dissel JT, et al. Intravitreal dexamethasone as adjuvant in the treatment of postoperative endophthalmitis: a prospective randomized trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:1200 -1205
- Garat M, Moser CL, Martín-Baranera M, Alonso-Tarrés C, Alvarez-Rubio L. Prophylactic intracameral cefazolin after cataract surgery: endophthalmitis risk reduction and safety results in a 6-year study. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35: 637-42.
- Garat M, Moser CL, Alonso-Tarrés C, Martín-Baranera M, Alberdi A. Intracameral cefazolin to prevent endophthalmitis in cataract surgery: 3-year retrospective study. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 2230-4.
- Gardner SK. Ocular Drug Penetration and Pharmacokinetic Principles. In: Lamberts DW, Potter DE, eds. *Clinical Ophthalmic Pharmacology*. Boston: Little Brown & Co; 51987:1-52.
- Glasser DB, Gardner SK, Ellis JG, Pettit TH. Loading doses and extended dosing intervals in topical gentamicin therapy. *Am J Ophthalmol.* 1985;99:329-332
- Goel S, Kolli LR, Desai SP, et al. Povidone iodine causes opacification of silicone intraocular lens implants. *Acta Ophthalmol.* 2008 Nov;86:773-7
- Goldberg RA, Flynn HW Jr, Isom RF, et al. An outbreak of streptococcus endophthalmitis after intravitreal injection of bevacizumab. *Am J Ophthalmol.* 2012 153(2):204-208
- Goldschmidt P, Degorge S, Benallaoua D et al. New test for the diagnosis of bacterial endophthalmitis. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 1089-1095
- Gore DM, Angunaweda RE, Little BC, United Kingdom survey of antibiotic prophylaxis practice after publication of the ESCRS Endophthalmitis Study. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35:770-773
- Gower EW, Lindsley K, Nanji AA, et al. Perioperative antibiotics for prevention of acute endophthalmitis after cataract surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jul 15;7
- Gritz, D. C., Cevallos, A. V., Smolin, G., Witcher, J. P. Jr.: Antibiotic supplementation of intraocular irrigating solutions. *Ophthalmology* 103, 1996, 1204 - 1209
- Gualino V, San S, Guillot E, et al. Intracameral cefuroxime injections in prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery: implementation and results. *J Fr Ophthalmol* 2010;33:551-5
- Halachmi-Eyal O, Lang Y, Keness Y, Miron D. Preoperative topical moxifloxacin 0.5% and povidone-iodine 5.0% versus povidone-iodine 5.0% alone to reduce bacterial colonization in the conjunctival sac. *J Cataract Refract Surg.* 2009 Dec;35(12):2109-14

- Hall EF, Scott GR, Musch DC, Zacks DN. Adjunctive intravitreal dexamethasone in the treatment of acute endophthalmitis following cataract surgery. *Clin Ophthalmol*. 2008; 2: 139-45
- Han DP, Wisniewski SR, Kelsey SF et al. Microbiologic yields and complication rates of vitreous needle aspiration versus mechanized vitreous biopsy in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Retina* 1999; 19:98-102
- Han DP, Wisniewski SR, Wilson LA et al. Spectrum and susceptibilities of microbiologic isolates in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Am J Ophthalmol* 1996; 122: 1-17
- He L, Ta CN, Hu N, et al. Prospective randomized comparison of 1-day and 3-day application of topical 0.5% moxifloxacin in eliminating preoperative conjunctival bacteria. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009;25:373-8
- Healy, D. P., Holland, E. J., Nordlund, M. L., Dunn, S., Chow, C., Lindstrom, R. L., Hardten, D., Davis, E.: Concentrations of levofloxacin, ofloxacin and ciprofloxacin in human corneal stromal tissue and aqueous humor after topical administration. *Cornea* 23, 2004, 255 – 263
- Hegazy HM, Kivilcim M, Peyman GA et al. Evaluation of toxicity of intravitreal ceftazidime, vancomycin, and ganciclovir in a silicone oil-filled eye. *Retina*. 1999; 19: 553-7.
- Hellinger WC, Bacalis LP, Edelhauser HF et al; ASCRS Ad Hoc Task Force on Cleaning and Sterilization of Intraocular Instruments. Recommended practices for cleaning and sterilizing intraocular surgical instruments. *J Cataract Refract Surg*. 2007; 33: 1095-100
- Hosseini H, Ashraf MJ, Saleh M, et al. Effect of povidone-iodine concentration and exposure time on bacteria isolated from endophthalmitis cases. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38:92-6
- Hsiao CH, Chuang CC, Tan HY, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ocular infection: a 10-year hospital-based study. *Ophthalmology*. 2012;119:522-7
- Hsu HY, Lind JT, Tseng L, Miller D. Ocular flora and their antibiotic resistance patterns in the midwest: a prospective study of patients undergoing cataract surgery. *Am J Ophthalmol*. 2013;155:36-44
- Hykin PG, Tobal K, McIntyre G, Matheson MM, Towler HM, Lightman SL. The diagnosis of delayed post-operative endophthalmitis by polymerase chain reaction of bacterial DNA in vitreous samples. *J Med Microbiol* 1994;40(6):408-415
- Hyon JU, Eser I, O'Brien TP. Kill rates of preserved and preservative-free topical 8-methoxy fluoroquinolones against various strains of *Staphylococcus*. *J Cat Refract Surg* 2009;35:1609-1613
- Idsoe O, Guthe T, Willcox RR, deWeck AL. Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *BullWorld Health Organ* 1968;38:159-88
- Jambulingam M, Parameswaran SK, Lysa S, et al. A study on the incidence, microbiological analysis and investigations on the source of infection of postoperative infectious endophthalmitis in a tertiary care ophthalmic hospital: an 8-year study. *Indian J Ophthalmol* 2010; 58: 297-302
- Jenkins CDG, Tuft SJ, Sheridah G, et al. Comparative intraocular penetration of topical and injected cefuroxime. *Br J Ophthalmol* 1996;80:685-688
- Jensen, MK, Fiscella, RG, Crandall, AS, et al. A retrospective study of endophthalmitis rates comparing quinolone antibiotics. *Am J Ophthalmol* 139, 2005, 141 – 148
- Johnson MW, Doft BH, Kelsey SF. The Endophthalmitis Vitrectomy Study. Relationship between clinical presentation and microbiologic spectrum. *Ophthalmology* 1997; 104: 261-272
- Joondeph BC, Flynn HW Jr, Miller D, Joondeph HC. A new culture method for infectious endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1334-7
- Karacanj T, Dubey R, Yassine Z, et al. Bacterial-sized particle ingress promoted by suturing: is this true in the real world? *J Cataract Refract Surg* 2011 Dec;37:2235-6; author reply 2236-2237
- Karia N, Aylward GW. Postoperative propionibacterium acnes endophthalmitis. *Ophthalmology* 2001;108:634-5
- Kaynak S, Oner FH, Koçak N, Cingil G. Surgical management of postoperative endophthalmitis: comparison of 2 techniques. *J Cataract Refract Surg* 2003;29: 966-9
- Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med* 2001;345:804-9
- Keveline, M. R., Kowalski, R. P., Dhaliwal, D. K.: in vitro comparison of ciprofloxacin, ofloxacin, and povidone-iodine for surgical prophylaxis. *J Cataract Refract Surg* 28, 2002, 915 - 916
- Kowalski, R. P., Karenchak, L. M., Warren, B. B., Eller, A. W.: Time-kill profiles of *Enterococcus* to antibiotics used for intravitreal therapy. *Ophthalmic Surg Lasers* 29, 1998, 295 - 299
- Kratz A, Levy J, Belfair N et al. Broth Culture Yield vs Traditional Approach in the Work-up of Endophthalmitis. *Am J Ophthalmol* 2006; 141:1022-1026
- Kuhn F, Gini G. Vitrectomy for endophthalmitis. *Ophthalmology* 2006; 113: 714
- Kuhn F, Gini G. Ten years after... are findings of the Endophthalmitis Vitrectomy Study still relevant today? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243: 1197-9
- Kunimoto DY, Das T, Sharma S et al. Microbiologic spectrum and susceptibility of isolates: part I. Postoperative endophthalmitis. Endophthalmitis Research Group. *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 240-2.
- Lalwani GA, Flynn HW Jr, Scott IU et al. Acute-onset endophthalmitis after clear corneal cataract surgery (1996-2005). Clinical features, causative organisms, and visual acuity outcomes. *Ophthalmology* 2008; 115: 473-476
- Lane SS, Osher RH, Masket S, Belani S. Evaluation of the safety of prophylactic intracameral moxifloxacin in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2008 Sep;34(9):1451-9.
- LeBoyer RM, Werner L, Snyder ME, Mamalis N, Riemann CD, Augsburg JJ. Acute haptic-induced ciliary sulcus irritation associated with single-piece AcrySof intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg*. 2005; 31: 1421-7
- Leaming D, Comparisons of 2010 ESCRS and ASCRS practice style survey of members. Presented at XXIX Congress of ESCRS. www.esrcs.org
- Li B, Nentwich MM, Hoffmann LE, Haritoglou C, et al. Comparison of the efficacy of povidone-iodine 1.0%, 5.0%, and 10.0% irrigation combined with topical levofloxacin 0.3% as preoperative prophylaxis in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2013;39:994-1001
- Lobera T, Audicana MT, Alarcón E, et al. Allergy to quinolones: Low cross-reactivity to levofloxacin. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2010;20:607-611
- Lohmann CP, Heeb M, Linde HJ, Gabel VP, Reischl U. Diagnosis of infectious endophthalmitis after cataract surgery by polymerase chain reaction. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24: 821– 826
- Lohmann CP, Linde HJ, Reischl U. Improved detection of microorganisms by polymerase chain reaction in delayed endophthalmitis after cataract surgery. *Ophthalmology*. 2000; 107: 1047-51
- Lundström M. Endophthalmitis and incision construction. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17: 68-71
- Major JC, Engelbert M, Flynn HW Jr, et al. *Staphylococcus aureus* endophthalmitis: antibiotic susceptibilities, methicillin resistance, and clinical outcomes. *Am J Ophthalmol* 2010;149:278-283
- Mamalis N, Edelhauser HF, Dawson DG et al. Toxic anterior segment syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32: 324-33
- Martin DF, Ficker LA, Aguilar HA, Gardner SK, et al. Vitreous cefazolin levels after intravenous injection: Effects of inflammation, repeated antibiotic doses, and surgery. *Arch Ophthalmol* 1990;108:411-414
- Masket, S.: Is there a relationship between clear corneal cataract incisions and endophthalmitis? *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 643 – 645
- May WN, Castro-Combs J, Kashiwabuchi RT et al. Sutured clear corneal incision: wound apposition and permeability to bacterial-sized particles. *Cornea*. 2013; 32: 319-25
- May, L., Navarro, V. B., Gottsch, J. D.: First do no harm: Routine use of aminoglycosides in the operating room. *Insight* 25, 2000, 77 - 80
- Meisler DM, Palestine AG, Vastine DW et al. Chronic Propionibacterium endophthalmitis after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation. *Am J Ophthalmol*. 1986; 102: 733-9

- Mendivil Soto, A., Mendivil, M. P.: The effect of topical povidone-iodine, intraocular vancomycin, or both on aqueous humor cultures at the time of cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 131, 2001, 293 - 300
- Menikoff, J A, Speaker M G, Marmor M, Raskin E M: A case-control study of risk factors for post-operative endophthalmitis. *Ophthalmology* 98; 1991: 1761 - 1768
- Miller D, Flynn PM, Scott IU, et al. In vitro fluoroquinolone resistance in staphylococcal endophthalmitis isolates. *Arch Ophthalmol* 2006; 124:479-483
- Mino de Kaspar H, Chang RT, Singh K, et al. Prospective randomized comparison of 2 different methods of 5% povidone-iodine applications for anterior segment intraocular surgery. *Arch Ophthalmol* 2005;123:161-5
- Miño de Kaspar H, Chang RT, Singh, et al. Prospective randomized comparison of 2 different methods of 5 % povidone-iodine applications for anterior segment intraocular surgery. *Arch Ophthalmol* 123, 2005, 161 - 165
- Miño de Kaspar H, Shriver EM, Nguyen EV et al. Risk factors for antibiotic-resistant conjunctival bacterial flora in patients undergoing intraocular surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003; 241: 730-3
- Miño de Kaspar H, Neubauer AS, Molnar A et al. Rapid direct antibiotic susceptibility testing in endophthalmitis. *Ophthalmology* 2002; 109: 687 - 693
- Moisseiev E, Levinger E. Anaphylactic reaction following intracameral cefuroxime injection during cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2013; 39:1432-1434
- Mollan SP, Gao A, Lockwood A, Durrani OM, Butler L. Postcataract endophthalmitis: incidence and microbial isolates in a United Kingdom region from 1996 through 2004. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33: 265-8.
- Montan, P. G., Setterquist, H., Marcusson, E., et al.: Pre-operative gentamicin eye drops and chlorhexidine solution in cataract surgery. *Experimental and clinical results. Eur J Ophthalmol* 10, 2000, 286 - 292
- Morrissey I, Burnett R, Viljoen L, et al. Surveillance of the susceptibility of ocular bacterial pathogens to the fluoroquinolone gatifloxacin and other antimicrobials in Europe during 2001/2002. *J Infect* 2004;49; 109-14
- Moss JM, Sanislo SR, Ta CN. A prospective randomized evaluation of topical gatifloxacin on conjunctival flora in patients undergoing intravitreal injections. *Ophthalmology* 2009; 116: 1498-501
- Nagaki Y, Hayasaka S, Kodoi C, et al. Bacterial endophthalmitis after small-incision cataract surgery: effect of incision placement and intraocular lens type. *J Cataract Refract Surg* 2003; 29:20-26
- Nentwich MM, Rajab M, Ta CN, et al. Application of 10% povidone iodine reduces conjunctival bacterial contamination rate in patients undergoing cataract surgery. *Eur J Ophthalmol.* 2012 Jul-Aug;22(4):541-6.
- Ness T, Kern WV, Frank U, Reinhard T. Postoperative nosocomial endophthalmitis: is perioperative antibiotic prophylaxis advisable? A single centre's experience. *J Hosp Infect* 2011;78:138-142
- Novalbos A, Sastre J, Cuesta J, et al. Lack of allergic cross-reactivity to cephalosporins among patients allergic to penicillins. *Clin Exp Allergy* 2001;31:438-43.
- Novosad BD, Callegan MC. Severe bacterial endophthalmitis: towards improving clinical outcomes. *Expert Rev Ophthalmol* 2010;5: 689-698
- O'Brien TP, Arshinoff SA, Mah FS. Perspectives on antibiotics for postoperative endophthalmitis prophylaxis: potential role of moxifloxacin. *J Cataract Refract Surg.* 2007 Oct;33(10):1790-800.
- Odenholt I, Cars O. Pharmacodynamics of moxifloxacin and levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*: simulation of human plasma concentrations after intravenous dosage in an in vitro kinetic model. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 960-5
- Ogawa M, Sugita S, Shimizu N et al. Broad-range real-time PCR assay for detection of bacterial DNA in ocular samples from infectious endophthalmitis. *Jpn J Ophthalmol* 2012; 56: 529-35
- Olavi P. Ocular toxicity in cataract surgery because of inaccurate preparation and erroneous use of 50 mg/mL intramural cefuroxime. *Acta Ophthalmol.* 2012; 90(2):e153-154
- Oum BS, D'Amico DJ, Kwak HW et al. Intravitreal antibiotic therapy with vancomycin and aminoglycoside: examination of the retinal toxicity of repetitive injections after vitreous and lens surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1992; 230: 56-61
- Ozdal PC, Mansour M, Deschênes J. Ultrasound biomicroscopy of pseudophakic eyes with chronic postoperative inflammation. *J Cataract Refract Surg.* 2003; 29: 1185-91
- Park I, Lee SJ. Factors affecting precipitation of vancomycin and ceftazidime on intravitreal injection. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013; 29: 23-6.
- Pathengay A, Flynn HW Jr, Isom RF et al. Endophthalmitis outbreaks following cataract surgery: causative organisms, etiologies, and visual acuity outcomes. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38: 1278-82.
- Pellegrino FA, Wainberg P, Schlaen A et al. Oral clarithromycin as a treatment option in chronic post-operative endophthalmitis]. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2005; 80: 339-44.
- Perraut, L. E. Jr., Perraut, L. E., Bleiman, B. et al.: Successful treatment of *Candida albicans* endophthalmitis with intravitreal amphotericin B. *Arch Ophthalmol* 99, 1981, 1565 - 1567
- Peyman GA, Lad EM, Moshfeghi DM. Intravitreal injection of therapeutic agents. *Retina* 2009; 29: 875-912.
- Peyman, G., Lee, P., Seal, D.V. *Endophthalmitis – diagnosis and management.* Taylor & Francis, London: 2004, pp 1 - 270
- Peyman GA, Sathar ML, May DR. Intraocular gentamicin as intraoperative prophylaxis in South India eye camps. *Br J Ophthalmol.* 1977; 61: 260-2.
- Pflugfelder, St. C., Flynn, H. W. Jr., Zwickey, T. A., Forster, R. K., Tsiligianni, A., Culbertson, W. W., Mandelbaum, S.: Exogenous fungal endophthalmitis. *Ophthalmology* 95, 1988, 19 - 30
- Pichichero ME. Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007 Mar;57 (3 Suppl): 13S-18S. Review.
- Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 Mar;136(3):340-7
- Pichichero ME. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients. *Pediatrics* 2005;115:1048
- Pichichero ME. Cephalosporins can be prescribed safely for penicillin-allergic patients. *J Fam Pract* 2006; 55: 106-12.
- Pijl BJ, Theelen T, Tilanus MA et al. Acute endophthalmitis after cataract surgery: 250 consecutive cases treated at a tertiary referral center in the Netherlands. *Am J Ophthalmol* 2010; 149: 482-487
- Pinna A, Usal D, Sechi LA, et al. An outbreak of post-cataract surgery endophthalmitis caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Ophthalmology* 2009;116:2321-6
- Quiroga LP, Lansingh V, Laspina F, et al. A prospective study demonstrating the effect of 5% povidone-iodine application for anterior segment intraocular surgery in Paraguay. *Arq Bras Oftalmol.* 2010 Mar-Apr;73(2):125-8.
- Råen M, Sandvik GF, Drolsum L. Endophthalmitis following cataract surgery: the role of prophylactic postoperative chloramphenicol eye drops. *Acta Ophthalmol* 2013; 91:118-22
- Rathod D, Lugmani N, Webber SK, et al. Survey of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* policies in UK eye departments. *J Hosp Infect* 2009; 72:314-8
- Romero-Aroca P, Méndez-Marin I, Salvat-Serra M, et al. Results at seven years after the use of intracameral cefazolin as an endophthalmitis prophylaxis in cataract surgery. *BMC Ophthalmology* 2012;12:2.
- Romero P, Méndez I, Salvat M, et al. Intracameral cefazolin as prophylaxis against endophthalmitis in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32: 438-41.

Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. The rational clinical examination. Is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. *JAMA* 2001;285: 2498-505

Seal, D. V., Barry, P., Gettinby, G. et al.: ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery: Case for a European multi-centre study. *J Cataract Refract Surg.* 32, 2006, 396 – 406

Seal, D., Wright, P., Ficker, L., et al.: Placebo-controlled trial of fusidic acid gel and oxytetracycline for recurrent blepharitis and rosacea. *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 42 - 45

Shah GK, Stein JD, Sharma S, et al. Visual outcomes following the use of intravitreal steroids in the treatment of postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology* 2000;107: 486 – 489.

Sheng Y, Sun W, Gu Y, Lou J, Liu W. Endophthalmitis after cataract surgery in China, 1995-2009. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37: 1715-22.

Speaker MG, Menikoff JA. Prophylaxis of endophthalmitis with topical povidone-iodine. *Ophthalmology.* 1991; 98: 1769-75.

Speaker MG, Milch FA, Shah MK, et al. Role of external bacterial flora in the pathogenesis of acute post-operative endophthalmitis. *Ophthalmology* 1991; 98: 639 – 649.

Smiddy WE, Smiddy RJ, Ba'Arath B et al. Subconjunctival antibiotics in the treatment of endophthalmitis managed without vitrectomy. *Retina* 2005; 25: 751-8.

Ta CN, Lin RC, Singh G, et al. Prospective study demonstrating the efficacy of combined preoperative three-day application of antibiotics and povidone-iodine irrigation. *Ann Ophthalmol* 2007;39:313-7

Ta CN, Singh K, Egbert PR, de Kaspar HM. Prospective comparative evaluation of povidone-iodine (10% for 5 minutes versus 5% for 1 minute) as prophylaxis for ophthalmic surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2008 Jan;34(1):171-2

Taban M, Behrens A, Newcomb RL et al. Acute endophthalmitis following cataract surgery: a systematic review of the literature. *Arch Ophthalmol.* 2005; 123: 613-20.

Tan CS, Wong HK, Yang FP. Epidemiology of postoperative endophthalmitis in an Asian population: 11-year incidence and effect of intracameral antibiotic agents. *J Cataract Refract Surg.* 2012; 38: 425-30.

Villada JR, Vicente U, Javaloy J, et al. Severe anaphylactic reaction after intracameral antibiotic administration during cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 620-1.

Wallin T, Parker J, Jin Y, et al. Cohort study of 27 cases of endophthalmitis at a single institution. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:735-41.

Warheker PT, Gupta SR, Mansfield DC, et al. Successful treatment of saccular endophthalmitis with clarithromycin. *Eye*1998; 12: 1017-9.

Wejde G, Kugelberg M, Zetterström C. Posterior capsule opacification: comparison of 3 intraocular lenses of different materials and design. *J Cataract Refract Surg.* 2003 Aug;29(8):1556-9.

Wejde, G., Samolov, B., Seregard, S., et al.: Risk factors for endophthalmitis following cataract surgery: a retrospective case-control study. *J Hosp Infect* 61, 2005, 251 - 256.

Wisniewski SR, Capone A, Kelsey SF et al. Characteristics after cataract extraction or secondary lens implantation among patients screened for the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Ophthalmology* 2000; 107: 1274-1282.

Wispelway B. Clinical implications of pharmacokinetic and pharmacodynamic of fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 2005; Suppl 2: S127-35

Wu PC, Li M, Chang SJ, et al. Risk of endophthalmitis after cataract surgery using different protocols for povidone-iodine preoperative disinfection. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2006 Feb;22(1):54-61

Wykoff CC, Parrott MB, Flynn HW Jr et al. Nosocomial acute-onset postoperative endophthalmitis at a university teaching hospital (2002-2009). *Am J Ophthalmol.* 2010; 150: 392-398.

Yu CQ, Ta CN. Prevention of postcataract endophthalmitis: evidence-based medicine. *Curr Opin Ophthalmol.* 2012 Jan;23(1):19-25

Yu-Wai-Man P, Morgan SJ, Hildreth AJ, et al. Efficacy of intracameral and subconjunctival cefuroxime in preventing endophthalmitis after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:447-451

Zelenitsky SA, Ariano RE, Iacovides H, et al. ASC 0-t/MIC is a continuous index of fluoroquinolone exposure and predictive of antibacterial response for *Streptococcus pneumoniae* in an in vitro infection model. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:905-911

Bibliographie additionnelle PC/PD

Akkan AG, Mutlu I, Ozyazgan S, et al. Comparative tear concentrations of topically applied ciprofloxacin, ofloxacin, and norfloxacin in human eyes. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1997 May;35(5):214-7.

Akkan AG, Mutlu I, Ozyazgan S, et al. Penetration of topically applied ciprofloxacin, norfloxacin and ofloxacin into the aqueous humor of the uninflamed human eye. *J Chemother.* 1997 Aug;9(4):257-62.

Arnold DR, Granvil CP, Ward KW, Proksch JW. Quantitative determination of besifloxacin, a novel fluoroquinolone antimicrobial agent, in human tears by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2008 May 1;867(1):105-10.

Asbell PA, Colby KA, Deng S, et al. Ocular TRUST: nationwide antimicrobial susceptibility patterns in ocular isolates. *Am J Ophthalmol.* 2008;145:951-958.

Bucci FA. An in vivo study comparing the ocular absorption of levofloxacin and ciprofloxacin prior to phacoemulsification. *Am J Ophthalmol.* 2004 Feb;137(2):308-12.

Granvil CP, Siou-Mermet R, Comstock T, et al. Ocular pharmacokinetics of besifloxacin, a novel fluoroquinolone antimicrobial agent for topical ophthalmic use, in healthy volunteers. Poster presentation, ARVO 2008.

Hariprasad SM, Blinder KJ, Shah GK et al. Penetration pharmacokinetics of topically administered 0.5% moxifloxacin ophthalmic solution in human aqueous and vitreous. *Arch Ophthalmol.* 2005 Jan;123(1):39-44.

Holland EJ, McCarthy M, Holland S. The ocular penetration of levofloxacin 1.5% and gatifloxacin 0.3% ophthalmic solutions in subjects undergoing corneal transplant surgery. *Curr Med Res Opin.* 2007 Dec; 23(12):2955-60.

Holland EJ, Lane SS, Kim T, et al. Ocular penetration and pharmacokinetics of topical gatifloxacin 0.3% and moxifloxacin 0.5% ophthalmic solutions after keratoplasty. *Cornea.* 2008 Apr;27(3):314-9.

Katz HR, Masket S, Lane SS, et al. Absorption of topical moxifloxacin ophthalmic solution into human aqueous humor. *Cornea* 2005; 24:955-958

Kim DH, Stark WJ, O'Brien TP, et al. Aqueous penetration and biological activity of moxifloxacin 0.5% ophthalmic solution and gatifloxacin 0.3% solution in cataract surgery patients. *Ophthalmology.* 2005 Nov; 112(11):1992-6.

Koch HR, Kulus SC, Roessler M, Ropo A, Geldsetzer K (2005): Corneal penetration of fluoroquinolones: aqueous humour concentrations after topical application of levofloxacin 0.5% and ofloxacin 0.3% eyedrops. *J Cataract Refract Surg.* 31:1377-85.

Lai WW, Chu KO, Chan KP, et al. Differential aqueous and vitreous concentrations of moxifloxacin and ofloxacin after topical administration one hour before vitrectomy. *Am J Ophthalmol.* 2007;144:315-8.

McCulley JP, Caudle D, Aronowicz JD, et al. Fourth generation fluoroquinolone penetration into the aqueous humor in humans. *Ophthalmology.* 2006 Jun;113(6):955-9.

Ong-Tone L. Aqueous humor penetration of gatifloxacin and moxifloxacin eyedrops given by different methods before cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2007 Jan; 33(1):59-62.

Price MO, Quillin C, Price FW Jr. Effect of gatifloxacin ophthalmic solution 0.3% on human corneal endothelial cell density and aqueous humor gatifloxacin concentration. *Curr Eye Res.* 2005 Jul; 30(7):563-7.

Raizman MB, Rubin JM, Graves AI, et al. Tear concentrations of levofloxacin following topical administration of a single dose of 0.5% levofloxacin ophthalmic solution in healthy volunteers. *Clin Ther.* 2002 Sep;24(9):1439- 50.

Solomon R, Donnenfeld ED, Perry HD, et al. Penetration of topically applied gatifloxacin 0.3%, moxifloxacin 0.5%, and ciprofloxacin 0.3% into the aqueous humor. *Ophthalmology.* 2005 Mar;112(3):466-9.

