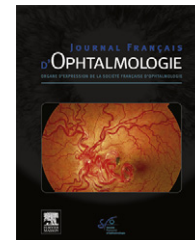




Disponible en ligne sur  
**SciVerse ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



## AVIS D'EXPERTS

# Prévention de l'endophtalmie post injection intravitréenne : l'antibioprophylaxie a-t-elle sa place ?

Prevention of post intravitreal injection endophthalmitis: Is antibioprophylaxis indicated?

I. Cochereau<sup>a,\*</sup>, J.-F. Korobelnik<sup>b</sup>, B. Bodaghi<sup>c</sup>

<sup>a</sup> UMR-S 976, université Paris-Diderot, Sorbonne Paris-Cité, CHU Bichat-Fondation Rothschild, 25, rue Manin, 75019 Paris cedex 10, France

<sup>b</sup> ISPED, centre Inserm U897-épidémiologie et biostatistique, université de Bordeaux Victor-Segalen, CHU de Bordeaux, 33000 Bordeaux, France

<sup>c</sup> UMR 7211, UPMC/CNRS, U972 Inserm, CHU Pitié-Salpêtrière, 75651 Paris cedex 13, France

Reçu le 24 septembre 2012 ; accepté le 22 octobre 2012

Disponible sur Internet le 13 décembre 2012

### MOTS CLÉS

Antibioprophylaxie ;  
Injection  
intravitréenne

### KEYWORDS

Antibioprophylaxis;  
Intravitreal injection

**Résumé** L'endophtalmie demeure la complication majeure des injections intravitréennes d'autant plus que la banalisation et la répétition des injections multiplient les risques. Si le respect des règles d'antisepsie demeure primordial pour la prévention, le rapport bénéfice/risque de l'antibioprophylaxie topique n'est pas évident. En effet, son efficacité n'a jamais été prouvée alors que la sélection de bactéries résistantes apparaît de plus en plus évidente avec l'expansion des antibiothérapies locales. Ainsi, il semble que l'on s'achemine vers la suppression de l'antibioprophylaxie, étant entendu que l'antisepsie doit être chirurgicale et la technique d'injection rigoureuse.

© 2012 Publié par Elsevier Masson SAS.

**Summary** Endophthalmitis remains the main complication of intravitreal injections, especially because their repetition multiplies the risks. Surgical antisepsis is required for the prevention of endophthalmitis, but the benefit/risk ratio of topical antibioprophylaxis has never been demonstrated. In contrast, the selection of resistant bacteria appears to be exponential with the wider use of topical antibioprophylaxis. It seems that more and more operators

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [icochereau@fo-rothschild.fr](mailto:icochereau@fo-rothschild.fr) (I. Cochereau).

stop using anibioprophyllaxis, provided that the antisepsis is surgical and that the injection is performed in accordance with the rules of good practice.

© 2012 Published by Elsevier Masson SAS.

La prévention de l'endophtalmie est une préoccupation majeure dans la pratique des injections intravitréennes. En effet, l'injection intravitréenne est devenue un geste banalisé compte tenu de la disponibilité sur le marché de plusieurs médicaments efficaces pour traiter les affections rétinienne (Macugen<sup>®</sup>, Lucentis<sup>®</sup>, Ozurdex<sup>®</sup> et bientôt Eylea<sup>®</sup>), du nombre élevé et croissant de patients traités pour une DMLA exsudative, une occlusion veineuse rétinienne, un œdème maculaire diabétique, de la rapidité de réalisation de l'injection intravitréenne, et de sa répétition à intervalles rapprochés. Or le risque d'endophtalmie existe pour chaque injection, de l'ordre de moins d'une dizaine pour 10 000 injections. Il s'agit le plus souvent d'une endophtalmie à staphylocoques, mais aussi à streptocoques de plus mauvais pronostic.

Le rapport bénéfice/risque de l'antibioprophyllaxis, et en particulier le risque individuel de développer une endophtalmie versus le risque communautaire de favoriser la sélection de bactéries résistantes, n'est pas évident pour les injections intravitréennes, d'autant plus qu'elles sont réalisées dans des conditions chirurgicales [1–3].

### L'endophtalmie est-elle un problème significatif lors de la pratique de l'injection intravitréenne ?

L'endophtalmie est toujours un problème puisque son pronostic demeure imprévisible, encore trop souvent médiocre malgré l'amélioration de la prise en charge. Dans le cas de l'injection intravitréenne, la répétition du geste quasi mensuel sur plusieurs mois additionne d'autant les risques. Enfin, le caractère iatrogène implique la responsabilité de l'opérateur et cette infection dévastatrice est d'autant moins acceptée par le patient qu'elle survient après un geste banalisé. L'incidence varie selon les séries récentes de 2 à 9 pour 10 000 injections [4–8]. L'endophtalmie est souvent diagnostiquée vers le troisième jour après l'injection. Son pronostic est variable, souvent relativement bon en cas de staphylocoques à coagulase négative qui sont les bactéries les plus souvent rencontrées [5,6], mais parfois de plus mauvais pronostic, en particulier en cas de streptocoques [4,6,7,9]. La fréquence anormalement élevée des streptocoques pourrait être liée à la projection de gouttelettes d'aérosols lors de la conversation du chirurgien [6,10] et/ou à une contamination lors de l'aliquotage dans le cas du bévacizumab [9]. Pour éviter les risques liés aux projections, le chirurgien injecteur doit porter un masque chirurgical [11] et le patient ne doit pas parler durant la procédure. Les épidémies d'endophtalmie survenues après injections de bévacizumab sont attribuées à des contaminations pendant l'aliquotage dans des établissements ne respectant pas les bonnes pratiques de préparation pharmaceutique [9]. Par précaution, il semble plus prudent d'éviter

les injections bilatérales le même jour de bévacizumab, ou alors d'utiliser deux seringues de séries de préparation différentes [9].

### L'efficacité de l'antibioprophyllaxis par collyre antibiotique est-elle prouvée ?

Le mode d'emploi de l'autorisation de mise sur le marché de certains médicaments administrés par voie intravitréenne préconise une antibioprophyllaxis par collyre antibiotique pendant trois jours pré- et trois jours postopératoires, bien qu'aucune étude n'ait prouvé son efficacité per se. Cette stratégie adoptée dans les essais cliniques des médicaments a fait partie du package proposé par les firmes lors des premières commercialisations et elle a été retenue par excès de prudence pour des injections intraoculaires répétées dont on ne savait pas quelles complications allaient émerger lors de leur banalisation à grande échelle. Historiquement, les premiers résultats de la première étude des injections intravitréennes avec le Macugen<sup>®</sup> avaient montré une incidence élevée d'endophtalmies lorsque les précautions d'asepsie chirurgicale n'étaient pas respectées [12]. Le taux d'endophtalmie postopératoire a baissé pour la suite de cette étude VISION, à partir du moment où les injections ont été réalisées avec précautions chirurgicales (blépharostat, application abondante de povidone iodée) assorties d'une antibioprophyllaxis par collyre antibiotique pré- et postopératoire. Ainsi, la part respective de l'antisepsie/asepsie et de l'antibioprophyllaxis dans la baisse du taux d'endophtalmie n'a jamais été établie.

### Le rapport bénéfice/risque du collyre antibiotique préopératoire est-il favorable ?

A priori non, puisque la surface oculaire est préparée chirurgicalement par badigeonnage avec la povidone iodée. On peut alors raisonnablement s'interroger sur la pertinence de l'antibioprophyllaxis collyre préopératoire dans un geste où le trou conjonctivoscléral est petit et devient probablement très rapidement (quelques minutes) étanche, où la flore conjonctivale est séparée de l'orifice scléral par l'épaisseur de la capsule de Tenon (ce d'autant que l'on décale la conjonctive avant de piquer). En comparaison, pour la chirurgie de la cataracte où le temps opératoire est plus long, l'incision est beaucoup plus large, moins étanche et directement en contact avec la flore conjonctivale, le rajout d'une antibioprophyllaxis topique préopératoire par lévofloxacine n'a pas montré de valeur ajoutée à l'antisepsie chirurgicale [13].

En effet, les collyres antibiotiques aux nouvelles fluoroquinolones, puissants bactéricides, abaissent effectivement le compte bactérien par eux mêmes, mais n'apportent pas de baisse supplémentaire du compte bactérien sur la surface oculaire après une antiseptie par povidone-iodine [14,15]. De plus, l'action des antibiotiques étant liée à la perturbation du mécanisme de multiplication des bactéries, elle est intrinsèquement moins rapide que celle de la povidone iodée dont la toxicité sur la paroi bactérienne est instantanée. Enfin, l'antibioprophylaxie collyre a une efficacité antibactérienne uniquement de surface et certainement pas dans le vitré où les concentrations sont infrathérapeutiques [16].

En revanche, le risque de sélectionner des résistants est élevé en cas d'administration régulièrement répétée de courte durée d'un antibiotique sur la conjonctive, ce qui est le cas des injections intravitréennes répétées mensuellement chez chaque patient.

### Le rapport bénéfice/risque du collyre antibiotique postopératoire est-il favorable ?

Probablement pas en termes de risque communautaire en raison de la sélection de mutants résistants. En effet, ces conditions d'antibiothérapie répétée sont quasi expérimentales pour sélectionner des résistances aux antibiotiques utilisés, que ce soit les fluoroquinolones [17–19] ou l'azithromycine [18,20], voire même d'induire des corésistances [18]. En cas d'inoculation bactérienne endoculaire lors du passage de l'aiguille à travers la conjonctive, le risque est donc d'avoir une endophtalmie à un germe multirésistant sélectionné à la surface oculaire par l'antibioprophylaxie locale répétée. Cette résistance survient sur la conjonctive, mais également sur la muqueuse nasale [19,21], avec possibilité théorique de dissémination au tube digestif et à la peau. La résistance aux nouvelles fluoroquinolones est particulièrement inquiétante alors qu'elles sont nécessaires pour traiter les infections graves oculaires mais également les infections systémiques, et qu'aucun nouvel antibiotique innovant n'a été développé par l'industrie pharmaceutique ces dernières années, toutes voies d'administration confondues. C'est pourquoi il ne faut pas utiliser les fluoroquinolones en prévention systématique de masse sous peine de voir leur pouvoir antibiotique annihilé en quelques années, ce qui commence à être le cas aux États-Unis. Actuellement, les taux de résistance aux fluoroquinolones sont élevés aussi bien sur la conjonctive de patients recevant des injections intravitréennes [14] que dans les isolats d'infections oculaires [22], en particulier d'endophtalmie [23,24], atteignant parfois 50%, en augmentation croissante parallèle avec la banalisation des fluoroquinolones aux États-Unis [24]. Au moins 85% des bactéries conjonctivales sont encore sensibles à la gentamicine [23], probablement parce que la résistance apparaît moins rapidement qu'avec les fluoroquinolones, mais aussi parce que la gentamicine est maintenant moins utilisée que les fluoroquinolones en Amérique du Nord.

Face à ce risque épidémiologique reconnu, l'efficacité du collyre antibiotique pré- et postopératoire dans la prévention de l'endophtalmie post injection intravitréenne n'est pas démontrée : une étude randomisée prospective n'a pas mis en évidence de différence d'incidence d'endophtalmie avec ou sans collyre antibiotique périopératoire dans une population de diabétiques recevant des injections intravitréennes [25]. Des séries sans collyre antibiotique sont publiées et ne montrent pas de différence entre les cohortes avec antibioprophyllaxies et celles sans [14].

### Quelles sont les préconisations d'antiseptie pour les injections intravitréennes ?

L'antiseptie doit être chirurgicale par la povidone iodée ophthalmique appliquée pendant trois minutes. De nombreux opérateurs y ajoutent une seconde application de povidone iodée sur le site de piqûre juste avant l'introduction de l'aiguille. Le port d'un masque chirurgical est recommandé pour le chirurgien ainsi que le silence pour le patient en raison de la fréquence des streptocoques possiblement véhiculés dans des gouttelettes d'aérosols provenant du chirurgien et/ou du patient [6,7,11] : la conversation debout comme le chirurgien et allongée comme le patient a été démontrée disséminatrice dans l'atmosphère de streptocoques oraux [6,10]. Le blépharostat stérile pour éviter tout contact entre l'aiguille et la paupière est indispensable, de même que le port de gants stériles par le médecin injecteur [26].

La préparation des seringues pour l'injection doit être réalisée selon les règles de l'art [27], sous peine de provoquer des séries d'endophtalmies [9]. Cela est vrai aussi bien pour le ranibizumab qui doit être préparé sur table que pour le bévacizumab aliquoté selon des techniques qui garantissent sa stérilité. Une difficulté supplémentaire avec le bévacizumab est l'induction possible de réactions inflammatoires aseptiques [28] qui augmentent le nombre de suspicions d'endophtalmie.

### Peut-on supprimer l'antibioprophylaxie pour les injections intravitréennes ?

Nous sommes à la croisée des chemins et de nombreux opérateurs ne font déjà plus d'antibioprophylaxie topique périopératoire (ni pré-, ni postopératoire) pour les injections intravitréennes [7,13,25,29,30]. Le bénéfice de l'antibioprophylaxie topique surajoutée à l'antiseptie bien faite par la povidone iodée n'a jamais été clairement démontré, alors que le risque de sélection de bactéries résistantes aux antibiotiques dans les flores conjonctivale et nasale l'est [17–19,21]. Dès lors, le rapport bénéfice/risque de l'antibioprophylaxie topique pré- et postopératoire est nettement défavorable pourvu qu'on applique une bonne antiseptie à la povidone iodée. Il est également évident qu'une antibioprophyllaxie générale est contre-indiquée parce que le risque de sélection de mutants résistants est encore plus important et concernerait l'ensemble des flores de l'organisme.

## Conclusion

Le débat sur l'antibioprofylaxie lors des injections intravitréennes a permis la prise de conscience par les ophtalmologistes du risque de sélection de résistants par les collyres antibiotiques et de l'impérieuse nécessité de protéger l'efficacité antibiotique des collyres à notre disposition. Avec un recul de plusieurs années de pratique des injections intravitréennes avec préparation chirurgicale du site d'injection, il ne nous semble actuellement pas indiqué de réaliser une antibioprofylaxie locale (et encore moins générale) avant ou après une injection intravitréenne.

## Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt en relation avec cet article.

## Références

- [1] Korobelnik JF, Cochereau I, Cohen SY, Coscas G, Creuzot-Garcher C, Devin F, et al. How to perform intravitreal injections? *J Fr Ophtalmol* 2006;29:82–6.
- [2] Weber M, Cohen SY, Tadayoni R, Coscas G, Creuzot-Garcher C, Devin F, et al. Evolving intravitreal injection technique. *J Fr Ophtalmol* 2008;31:625–9.
- [3] Bodaghi B, Korobelnik JF, Cochereau I, Hajjar J, Goebel F, Dumarcet N. Intravitreal injections: Afssaps guide to good practice. *J Fr Ophtalmol* 2012;35:69–71.
- [4] Inoue M, Kobayakawa S, Sotozono C, Komori H, Tanaka K, Suda Y, et al. Evaluation of the incidence of endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor. *Ophthalmologica* 2011;226:145–50.
- [5] Shah CP, Garg SJ, Vander JF, Brown GC, Kaiser RS, Haller JA. Outcomes and risk factors associated with endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Ophthalmology* 2011;118:2028–34.
- [6] McCannel CA. Meta-analysis of endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents: causative organisms and possible prevention strategies. *Retina* 2011;31:654–61.
- [7] Moshfeghi AA, Rosenfeld PJ, Flynn Jr HW, Schwartz SG, Davis JL, Murray TG, et al. Endophthalmitis after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antagonists: a six-year experience at a university referral center. *Retina* 2011;31:662–8.
- [8] Cheung CS, Wong AW, Lui A, Kertes PJ, Devenyi RG, Lam WC. Incidence of endophthalmitis and use of antibiotic prophylaxis after intravitreal injections. *Ophthalmology* 2012;119:1609–14.
- [9] Goldberg RA, Flynn Jr HW, Isom RF, Miller D, Gonzalez S. An outbreak of streptococcus endophthalmitis after intravitreal injection of bevacizumab. *Am J Ophthalmol* 2012;153:204–8, e201.
- [10] Wen JC, McCannel CA, Mochon AB, Garner OB. Bacterial dispersal associated with speech in the setting of intravitreal injections. *Arch Ophthalmol* 2011;129:1551–4.
- [11] Doshi RR, Leng T, Fung AE. Reducing oral flora contamination of intravitreal injections with face mask or silence. *Retina* 2012;32:473–6.
- [12] Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham Jr ET, Feinsod M, Guyer DR. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004;351:2805–16.
- [13] 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.
- [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.
- [15] 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;35:2109–14.
- [16] Costello P, Bakri SJ, Beer PM, Singh RJ, Falk NS, Peters GB, et al. Vitreous penetration of topical moxifloxacin and gatifloxacin in humans. *Retina* 2006;26:191–5.
- [17] Milder E, Vander J, Shah C, Garg S. Changes in antibiotic resistance patterns of conjunctival flora due to repeated use of topical antibiotics after intravitreal injection. *Ophthalmology* 2012;119:1420–4.
- [18] Dave SB, Toma HS, Kim SJ. Ophthalmic antibiotic use and multidrug-resistant *staphylococcus epidermidis*: a controlled, longitudinal study. *Ophthalmology* 2011;118:2035–40.
- [19] Kim SJ, Toma HS. Ophthalmic antibiotics and antimicrobial resistance a randomized, controlled study of patients undergoing intravitreal injections. *Ophthalmology* 2011;118:1358–63.
- [20] Kim SJ, Toma HS. Antimicrobial resistance and ophthalmic antibiotics: 1-year results of a longitudinal controlled study of patients undergoing intravitreal injections. *Arch Ophthalmol* 2011;129:1180–8.
- [21] Alabiad CR, Miller D, Schiffman JC, Davis JL. Antimicrobial resistance profiles of ocular and nasal flora in patients undergoing intravitreal injections. *Am J Ophthalmol* 2011;152:999–1004, e1002.
- [22] Haas W, Pillar CM, Torres M, Morris TW, Sahn DF. Monitoring antibiotic resistance in ocular microorganisms: results from the Antibiotic Resistance Monitoring in Ocular microorganisms (ARMOR) 2009 surveillance study. *Am J Ophthalmol* 2011;152:567–74, e563.
- [23] Fintelmann RE, Hoskins EN, Lietman TM, Keenan JD, Gaynor BD, Cevallos V, et al. Topical fluoroquinolone use as a risk factor for in vitro fluoroquinolone resistance in ocular cultures. *Arch Ophthalmol* 2011;129:399–402.
- [24] Miller D, Flynn PM, Scott IU, Alfonso EC, Flynn Jr HW. In vitro fluoroquinolone resistance in staphylococcal endophthalmitis isolates. *Arch Ophthalmol* 2006;124:479–83.
- [25] Bhavsar AR, Googe Jr JM, Stockdale CR, Bressler NM, Brucker AJ, Elman MJ, et al. Risk of endophthalmitis after intravitreal drug injection when topical antibiotics are not required: the diabetic retinopathy clinical research network laser-ranibizumab-triamcinolone clinical trials. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1581–3.
- [26] Cochereau I, Korobelnik JF, Robert PY, Hajjar J. Antibio-prophylaxis in ocular surgery: Afssaps recommendations. *J Fr Ophtalmol* 2011;34:428–30.
- [27] Gonzalez S, Rosenfeld PJ, Stewart MW, Brown J, Murphy SP. Avastin doesn't blind people, people blind people. *Am J Ophthalmol* 2012;153:196–203, e191.
- [28] Yenerel NM, Dinc UA, Gorgun E. A case of sterile endophthalmitis after repeated intravitreal bevacizumab injection. *J Ocul Pharmacol Ther* 2008;24:362–3.
- [29] Bhatt SS, Stepien KE, Joshi K. Prophylactic antibiotic use after intravitreal injection: effect on endophthalmitis rate. *Retina* 2011;31:2032–6.
- [30] Wykoff CC, Flynn Jr HW. Endophthalmitis after intravitreal injection: prevention and management. *Retina* 2011;31:633–5.