

ANTIBIOPROPHYLAXIE EN CHIRURGIE OCULAIRE

ARGUMENTAIRE

GROUPE DE TRAVAIL

Pr COCHEREAU Isabelle, ophtalmologiste, Présidente du groupe, Paris
Pr ROBERT Pierre-Yves, ophtalmologiste, Chargé de projet, Limoges
Pr ADENIS Jean-Paul, ophtalmologiste, Limoges
Pr BODAGHI Bahram, ophtalmologiste, Paris
Pr CAVALLO Jean-Didier, microbiologiste, Saint-Mandé
Pr COLIN Joseph, ophtalmologiste, Bordeaux
Pr DECAZES de GLUCKSBIERG Jean-Marie, infectiologue, Paris
Pr GARRAFFO Rodolphe, pharmacologue, Nice
Dr GOLDSCHMIDT Pablo, microbiologiste, Paris
Dr HAJJAR Joseph, hygiéniste, Valence
Pr KODJIKIAN Laurent, ophtalmologiste, Lyon

Pr KOROBELNIK Jean-François, ophtalmologiste, Bordeaux
Pr LABALETTE Pierre, ophtalmologiste, Lille
Dr LONGUET Pascale, infectiologue, Paris
Dr MOREL Christophe, ophtalmologiste, Marseille
Dr SALVANET-BOUCCARA Annie, ophtalmologiste, Villeneuve-Saint-Georges
Dr SANTIAGO Pierre-Yves, ophtalmologiste, Nantes
Dr ZALUSKI Serge, ophtalmologiste, Perpignan

Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
Dr PELLANNE Isabelle, Afssaps
M. NOUYRIGAT Emmanuel, Responsable de projet, Afssaps
Mme ROCHE Cécile, Afssaps

GROUPE DE LECTURE

Dr ACQUART Bernard, généraliste, Prouvy
Dr AUCLIN François, ophtalmologiste, Paris
Pr BERNARD Louis, infectiologue, Garches
Dr BERTHELOT Philippe, infectiologue – hygiéniste, Saint-Étienne
Pr BORDERIE Vincent, ophtalmologiste Paris
Pr BOUVET Anne, infectiologue, Paris
Pr BOURCIER Tristan, ophtalmologiste, Strasbourg
Pr BRON Alain, ophtalmologiste, Dijon
Pr BURILLON Carole, ophtalmologiste, Lyon
Dr CATHELINEAU Béryll, ophtalmologiste, Paris
Dr CETRE Jean-Charles, hygiéniste, Lyon
M. CHAST François, pharmacien, Paris
Dr CHICHMANIAN Rose-Marie, pharmacologue, Nice
Dr DIRAISON Marie-Christine, ophtalmologiste, Issy-les-Moulineaux
Pr DUPONT Hervé, anesthésiste-réanimateur, Amiens
Pr EB François, microbiologiste, Amiens
Pr FARINOTTI Robert, pharmacien, Paris
Dr FEYS Jean, ophtalmologiste, Villeneuve-Saint-Georges
Dr FOELS Alain, ophtalmologiste, Paris
M. GRELLET Jean, pharmacien, Bordeaux
Pr JARLIER Vincent, microbiologiste - hygiéniste Paris

Dr KEITA-PERSE Olivia, infectiologue - hygiéniste, Monaco
Dr LABETOULLE Marc, ophtalmologiste, Le Kremlin-Bicêtre
Dr LE MER Yannick, ophtalmologiste, Paris
Pr LUCET Jean-Christophe, infectiologue – hygiéniste, Paris
Dr MALLARET Marie-Reine, hygiéniste, La Tronche
Pr MARTIN Claude, anesthésiste-réanimateur, Marseille
Dr MENERATH Jean-Marc, ophtalmologiste, Clermont-Ferrand
Mme MOUNIER Marcelle, pharmacien – hygiéniste, Limoges
Pr RABAUD Christian, infectiologue, Vandœuvre-lès-Nancy
Dr RAZAVI Hessam, ophtalmologiste, Tours
Dr RIBAUTE Etienne, ophtalmologiste, Quimper
Pr ROGUES Anne-Marie, infectiologue – hygiéniste, Bordeaux
M. ROPERS Jacques, méthodologiste, Afssaps
Dr SARAGOUSSI Jean-Jacques, ophtalmologiste, Paris
Pr WARNET Jean-Michel, pharmacien, Paris

COMITE DE VALIDATION

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeute, Paris
Pr BERGMANN Jean-François, Vice-Président, thérapeute, Paris
Pr VITTECOQ Daniel, infectiologue, Paris, Président de la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché
Pr BOUVENOT Gilles, thérapeute, Marseille, Président de la Commission de la Transparence
Pr CARON Jacques, pharmacologue, Lille, Président de la Commission de Pharmacovigilance
Pr JOLLIET Pascale, pharmacologue, Nantes, Présidente de la Commission de la Publicité
Pr AMBROSI Pierre, thérapeute - cardiologue, Marseille
Mme BALLEREAU Françoise, pharmacien, Nantes
Pr BANNWARTH Bernard, thérapeute, Bordeaux

Mme DEBRIX Isabelle, pharmacien, Paris
Dr DESSI Frédéric, neurologue, Bobigny
Dr GERSON Michel, endocrinologue, Le Havre
Dr GIRARD Laurence, gériatre, Paris
Pr GOICHOT Bernard, interniste, Strasbourg
Dr LARRUMBE Jean-Pierre, généraliste, Velaux
M. LIEVRE Michel, méthodologiste, Lyon
Dr MANCERON Véronique, interniste, Colombes
Dr MONTAGNE Olivier, thérapeute - cardiologue, Créteil
Pr RICHE Christian, pharmacologue, Brest
Dr SANTANA Pascale, généraliste, Paris
Dr TBOUL Patrick, généraliste - urgentiste, Paris
Dr WONG Olivier, généraliste, Paris

SOMMAIRE

METHODE GENERALE	4
PRINCIPAUX MESSAGES.....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
1. POURQUOI PRESCRIRE UNE ANTIBIOPROPHYLAXIE ?	7
1.1. L'INFECTION NOSOCOMIALE EN CHIRURGIE OCULAIRE	7
1.1.1. Incidence de l'endophtalmie postopératoire.....	7
1.1.1.1. Après chirurgie de la cataracte.....	7
1.1.1.2. Chirurgie réfractive	8
1.1.1.3. Injections intra-vitréennes	8
1.1.1.4. Traumatismes oculaires	9
1.1.2. Pronostic de l'endophtalmie postopératoire.....	9
1.2. PROBLEMES SPECIFIQUES DE L'ANTIBIOPROPHYLAXIE EN OPHTALMOLOGIE	9
1.2.1. Sélection des souches bactériennes résistantes aux antibiotiques administrés.....	9
1.2.2. Toxicité	11
1.2.3. Facteurs de risque d'infection intraoculaire.....	11
2. ETAT DES LIEUX	12
2.1. PRATIQUES.....	12
2.2. META-ANALYSES DISPONIBLES	12
2.3. HISTORIQUE : LES CONSENSUS PRECEDENTS SUR L'ANTIBIOPROPHYLAXIE	14
2.3.1. Conférence de consensus sur la chirurgie de la cataracte, 4 Mai 1995 [41]	14
2.3.2. SFAR, 2011 : Antibiotoprohylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle : principes généraux....	14
2.3.3. ANAES, 2000 : Evaluation du traitement chirurgical de la cataracte de l'adulte	15
2.3.4. CCLIN ouest, version 2002 : Prévention des infections nosocomiales en ophtalmologie	15
2.3.5. ESCRS, July 2007. Guidelines on prevention, investigation and management of postoperative endophthalmitis	16
2.3.6. SIGN, July 2008: Antibiotic prophylaxis in surgery. A national clinical guideline	17
3. QUELLE ANTIBIOPROPHYLAXIE ?	17
3.1. PRINCIPES DE MICROBIOLOGIE.....	17
3.1.1. Bactéries présentes dans les culs-de-sacs conjonctivaux	17
3.1.2. Bactéries retrouvées en fin d'intervention dans la chambre antérieure	18
3.1.3. Bactéries responsables d'endophtalmie.....	18
3.1.4. Bactéries retrouvées dans les ulcères infectieux après chirurgie réfractive	19
3.1.5. Bactéries retrouvées après traumatisme à globe ouvert	19
3.2. QUELS ANTIBIOTIQUES ?	20
3.2.1. Les différentes molécules disponibles	20
3.2.2. Pharmacocinétique	21
3.2.2.1. Après administration orale.....	21
3.2.2.2. Après administration topique	21
3.2.2.3. Pharmacocinétique sur œil traumatisé.....	22
3.2.2.4. Après administration intracaméculaire	22
3.3. QUEL PROTOCOLE ?	26
3.3.1. Principes généraux	26
3.3.1.1. Antibiotoprohylaxie locale.....	26
3.3.1.2. Antibiotoprohylaxie générale per os ou IV	29
3.3.2. Antibiotoprohylaxie selon l'acte chirurgical	29
3.3.2.1. Chirurgie de la cataracte	29
3.3.2.2. Autres chirurgies à globe ouvert	33
3.3.2.3. Chirurgie réfractive cornéenne	34
3.3.2.4. Chirurgie réfractive par implant intraoculaire.....	34
3.3.2.5. Injection intra vitrénne.....	34
3.3.2.6. Ponction diagnostique de chambre antérieure.....	34
3.3.2.7. Chirurgie à globe fermé.....	34
3.3.2.8. Ponction de liquide sous-rétinien lors de la chirurgie du décollement de rétine ab externo	34
3.3.2.9. Traumatisme à globe ouvert	34

METHODE GENERALE

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

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

Plusieurs sociétés savantes : Société Française d'Ophtalmologie, Club Francophone de Chirurgie Rétinovitreuse, Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, Société Française de Microbiologie, Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, ont été consultées pour proposer des représentants susceptibles de participer à l'élaboration de cette recommandation.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données *Medline*, *Embase*, *Pascal* et *Cochrane*. Elle a identifié préférentiellement les recommandations thérapeutiques, les conférences de consensus, les essais cliniques, les méta-analyses et les revues de synthèse, publiés en langue française ou anglaise après janvier 1985.

Une recherche manuelle a permis de compléter ces deux recherches automatisées.

La recherche bibliographique automatisée était basée sur les mots clés suivants :

eye ; eye infections ; endophthalmitis ; antibiotic prophylaxis ; quinolines/pharmacokinetics ; communicable disease control ; prevention and control ; prophylaxis ; eye surgery ; surgery.

Au total, 169 références d'articles originaux, revues de la littérature ou ouvrages de référence ont été utilisées pour l'élaboration définitive du texte.

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

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

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

Le texte a été soumis à l'approbation du Comité de Validation des Recommandations de bonne pratique (RBP) de l'Afssaps.

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

Niveau de preuve scientifique des études	Force des recommandations (grade)
Niveau 1 : <ul style="list-style-type: none">- Essais comparatifs randomisés de forte puissance- Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés- Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 : <ul style="list-style-type: none">- Essais comparatifs randomisés de faible puissance- Etudes comparatives non randomisées bien menées- Etudes de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 : <ul style="list-style-type: none">- Etudes cas-témoin Niveau 4 : <ul style="list-style-type: none">- Etudes comparatives comportant des biais importants- Etudes rétrospectives- Séries de cas- Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	C Faible niveau de preuve scientifique

PRINCIPAUX MESSAGES

L'objectif de ces recommandations est d'identifier les actes chirurgicaux ophtalmologiques et les patients pour lesquels une antibioprofylaxie présente un rapport bénéfice-risque favorable. Le bénéfice se situe à l'échelon individuel (éviter une endophtalmie), le risque se situe à l'échelon collectif (éviter de favoriser le développement de souches bactériennes résistantes).

Chirurgie de la cataracte :

- céfuroxime en injection intracaméculaire¹ en fin d'intervention en l'absence de contre-indication à l'administration de céphalosporines,
- en cas de contre-indication à l'administration de céphalosporines : chez les patients à risque*, lévofloxacine par voie orale, respectivement 500 mg [16 à 12 h] la veille et 500 mg le jour même [4 à 2 h] avant l'intervention.

En cas de rupture capsulaire : chez les patients n'ayant pas reçu d'antibiotique par voie générale en préopératoire : lévofloxacine IV peropératoire.

Autres chirurgies à globe ouvert : chez les patients à risque*, lévofloxacine par voie orale, 500 mg la veille [16 à 12 h] et 500 mg le jour même [4 à 2 h] avant l'intervention.

Traumatisme à globe ouvert : lévofloxacine pendant 48 h (500 mg IV à J1, puis 1 cp 500 mg à J2).

Antibioprofylaxie topique sous forme de collyre antibiotique :

- non recommandée en préopératoire, sauf pour certaines chirurgies réfractives cornéennes (une goutte d'un collyre à large spectre dans l'heure précédant l'acte) ;
- recommandée en postopératoire pour la chirurgie de la cataracte, les autres chirurgies à globe ouvert et les ponctions ou injections jusqu'à étanchéité des incisions.

Antibioprofylaxie préopératoire non recommandée dans les cas suivants :

- ponction de chambre antérieure,
- ponction de liquide sous-rétinien dans le décollement de rétine *ab externo*,
- chirurgie à globe fermé.

Mode d'administration non recommandé :

- injection sous-conjonctivale,
- dans le liquide d'irrigation.

* Patients à risque :

- diabète, implantation d'un dispositif intraoculaire autre que pour la chirurgie de la cataracte, patient ayant déjà fait une endophtalmie postopératoire sur l'autre œil, patient monophtalme
- pour la chirurgie de la cataracte : extraction intracapsulaire, implantation secondaire.

¹ intracaméculaire = dans la chambre antérieure

1. POURQUOI PRESCRIRE UNE ANTIBIOPROPHYLAXIE ?

1.1. L'INFECTION NOSOCOMIALE EN CHIRURGIE OCULAIRE

L'antibioprophylaxie a pour but de minimiser le risque d'infection postopératoire, rare mais redoutable car mettant rapidement en jeu le pronostic visuel.

Lors de la chirurgie à globe ouvert, l'endophtalmie postopératoire est la complication la plus redoutée par les chirurgiens. Elle résulte de la pénétration d'une bactérie à l'intérieur de l'œil, de son adhérence aux structures intraoculaires, et de sa multiplication au-delà des possibilités de défense du système immunitaire.

Elle concerne toutes les chirurgies à globe ouvert : extraction de la cataracte, chirurgie du glaucome, kératoplastie transfixiante, vitrectomie, chirurgie du décollement de rétine, traumatisme perforant. La chirurgie de la cataracte est l'intervention chirurgicale la plus pratiquée en France (500 000 procédures par an). Une antibioprophylaxie systématique locale ou générale augmenterait le volume d'antibiotiques prescrits et par conséquent le risque de sélection de souches résistantes aux antibiotiques administrés.

Lors d'injections d'agents thérapeutiques dans l'œil, le risque d'infection intraoculaire existe également.

La chirurgie à globe fermé (kératoplastie lamellaire, photokératectomie réfractive, LASIK²), est également susceptible de se compliquer d'infections nosocomiales telles que des ulcères de cornée, kératites interstitielles, abcès de cornée pouvant évoluer vers l'endophtalmie.

Ne seront pas abordées ici les infections des tissus extraoculaires, plus rares et généralement sans conséquences irréversibles pour le pronostic visuel, susceptibles de survenir après chirurgie des paupières, des muscles extraoculaires, de l'orbite ou des voies lacrymales, ainsi que les infections non bactériennes.

La prévention des infections nosocomiales passe avant tout par des mesures d'hygiène et d'asepsie, qui n'entrent pas dans le cadre de ces recommandations, et qui comprennent :

- la sélection des patients, et l'exclusion des patients infectés avant chirurgie ;
- la préparation préopératoire incluant la douche antiseptique, la désinfection du site opératoire, des zones périoculaires, et des zones régionales et générales porteuses de micro-organismes ;
- la désinfection du site opératoire avant l'incision par la povidone iodée ;
- les mesures d'hygiène du bloc opératoire concernant le personnel, le matériel, et l'environnement (air, circuits, surfaces).

Les consignes d'hygiène postopératoire concernent la réfection du pansement et l'administration des collyres (dont une hygiène rigoureuse des mains) notamment lorsque ces soins sont réalisés à domicile.

L'antibioprophylaxie s'entend comme l'utilisation additionnelle d'un antibiotique en plus de ces mesures.

1.1.1. Incidence de l'endophtalmie postopératoire

1.1.1.1. Après chirurgie de la cataracte

L'infection postopératoire est rare en ophtalmologie. L'infection la plus grave est l'endophtalmie, dont les conséquences peuvent être dramatiques (perte de l'œil). Pour la chirurgie de la cataracte, qui est la plus fréquente (500 000 procédures par an en France), le risque d'endophtalmie post-opératoire en l'absence d'antibioprophylaxie varie dans les trois études prospectives publiées de 0,2% à 0,38% [1-3].

En France, Salvagnet *et al.* rapporte une incidence de 0,32% [1], Morel *et al.* de 0,21% [2].

² LASIK : Laser-assisted in situ keratomileusis

En Europe, une étude récente prospective trouve une incidence de 0,38% après chirurgie de la cataracte lorsqu'il n'y a pas d'antibioprophylaxie [3].

Selon les registres de Medicare aux Etats-Unis, l'incidence est actuellement de 1 026 cas sur 477 627 procédures, soit 0,22%, et elle a significativement augmenté depuis 1998 [4].

Dans une étude canadienne récente rétrospective sur interrogatoire, le taux relevé était de 0,088% [5].

L'incidence de l'endophtalmie selon les types de chirurgie oculaire a également été rapportée dans deux séries :

Dans l'étude prospective de Morel *et al.*, l'incidence à l'hôpital des XV-XX sur la période 2000-2002 est la suivante [2] :

- Cataracte :	36/13834	0,21%
- Vitrectomie :	2/3290	0,06%
- Vitrectomie et cataracte	1/268	0,3%
- Glaucome	2/793	0,2%
- Implant secondaire	1/152	0,6%
- Kératoplastie	0/793	0
- Kératoplastie et cataracte	0/11	0
<u>Total</u>	<u>42/21384</u>	<u>0,20%</u>

Eifrig, dans une étude rétrospective qui note une incidence de 0,05% toutes chirurgies confondues entre 1995 et 2002 (17 sur 35 916 chirurgies), rapporte la répartition suivante [6] :

- Cataracte	8/21972	0,04%
- Chirurgie du glaucome	4/1970	0,2%
- Kératoplastie perforante	2/2362	0,08%
- Vitrectomie	2/7429	0,03%
- Implantation secondaire	1/485	0,2%

Eifrig note par ailleurs une diminution rétrospective d'incidence dans la période 1995-2002 par rapport à la période 1984-1994 (0,05% versus 0,09% ; $p = 0,031$) [6].

Par contre, dans une méta-analyse récente, Soriano *et al.* trouvent une augmentation de l'incidence dans les publications récentes, avec une incidence moyenne dans différents pays entre 0,1 et 0,18% [7].

La faible incidence de l'endophtalmie justifie la discussion du bénéfice individuel versus les risques de la prophylaxie.

1.1.1.2. Chirurgie réfractive

Aucune étude épidémiologique n'a été menée sur l'incidence de l'endophtalmie après chirurgie réfractive. Nous disposons uniquement d'études de cas isolés montrant une très grande hétérogénéité des bactéries isolées.

1.1.1.3. Injections intra-vitréennes

Les injections intravitréennes se développent actuellement, en particulier avec l'apparition sur le marché de nouvelles molécules et protocoles de traitement : injections de corticoïdes retard, d'antiviraux, d'antibactériens, d'anticorps monoclonaux etc.

L'incidence de l'endophtalmie après injection d'agents thérapeutiques dans le vitré a été évaluée lors d'études prospectives récentes concernant les anti-VEGF [8, 9]. Elle est de 0,16% dans la plus grande série (12 cas pour 7545 injections) [8]. Dans certaines études plus anciennes l'incidence était plus élevée, mais l'injection était réalisée dans des conditions d'hygiène non satisfaisantes. La publication la plus récente est celle des études DRCR et SCORE. Parmi 2 009 patients ayant reçu

une injection de triamcinolone intravitréenne pour rétinopathie diabétique (1378 injections) et dans les suites d'occlusion veineuse (631 injections), les auteurs ne rapportent qu'un seul cas d'endophtalmie (0,05%), alors qu'aucune antibioprophylaxie n'avait été prescrite [10].

1.1.1.4. Traumatismes oculaires

Les traumatismes oculaires sont des situations à haut risque de contamination. Une étude prospective de la contamination liée au traumatisme oculaire a été publiée en 2007 par Gupta *et al* sur 110 yeux traumatisés, chez 110 patients : 56 yeux montraient une contamination au moment de la prise en charge chirurgicale, dont 42 par bactéries et 14 par mycoses ; 19 patients ont développé une endophtalmie, dont 18 avec bactériologie positive. Dans cette étude, les facteurs de risque établis par étude multivariée étaient les suivants [11] :

- délai de prise en charge (> 72 h, $p < 0.001$),
- hernie de tissu uvéal ($p = 0.004$),
- lacération cornéo-sclérale (> 8 mm, $p = 0.013$).

La présence d'un corps étranger intra-oculaire n'était pas un facteur de risque.

1.1.2. Pronostic de l'endophtalmie postopératoire

Le pronostic de l'endophtalmie postopératoire reste globalement mauvais en termes d'acuité visuelle et peut encore aboutir à une énucléation.

Selon l'Endophthalmitis Vitrectomy Study, qui a collecté 420 endophtalmies de façon prospective, 47% des patients avaient une acuité visuelle à 9 mois inférieure à 5/10.

1.2. PROBLEMES SPECIFIQUES DE L'ANTIBIOPROPHYLAXIE EN OPHTALMOLOGIE

La chirurgie de la cataracte est l'une des chirurgies les plus pratiquées dans le monde. En France, elle représente un volume annuel de 500 000 opérations environ. L'antibioprophylaxie systématique représente donc une part importante de l'utilisation des antibiotiques, estimée à 30 à 40% aux Etats-Unis [12].

1.2.1. Sélection des souches bactériennes résistantes aux antibiotiques administrés

- *Risque de sélectionner des souches bactériennes résistantes aux antibiotiques administrés*
 - Par voie locale

La probabilité de sélectionner une souche bactérienne résistante par un traitement antibiotique en collyre a été documentée. Dans une population d'enfants népalais, au bout de trois ans d'une instillation de cyclines en collyre deux fois par jour pendant 6 semaines par an, la résistance des streptocoques nasopharyngés est passée de 16 à 31% [13].

Ce risque est cependant beaucoup plus faible après administration par voie locale que par voie générale. Il est minimisé en cas d'un traitement court bien administré. Dans ce cadre, il faut souligner le risque d'une antibiothérapie locale non justifiée, administrée à des doses sub-inhibitrices, de façon anarchique et prolongée (plus de 8 jours), qui pourrait à long terme entraîner une résistance clinique de la flore résidente, ou la substitution de la souche sensible par une souche résistante [14]. La flore résidente a par ailleurs un effet barrière sur les micro-organismes pathogènes, et un traitement antibiotique peut altérer cet effet barrière.

Le risque de transmission de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques à partir des conjonctives est peu documenté, que ce soit vers les conjonctives des personnes environnantes, ou vers les autres flores résidentes du patient, en particulier aérodigestives. Mais dans le cadre de la protection de l'écologie microbienne, ce risque doit être pris en considération et implique de respecter les règles du bon usage des antibiotiques pour le traitement des infections oculaires.

- Par voie générale

Le risque de sélectionner des mutants résistants augmente avec le volume de la population traitée et lorsque les bactéries sont exposées à des doses d'antibiotiques insuffisantes pendant une durée prolongée. En matière d'antibioprophylaxie, ce risque est plus important par voie systémique que par voie topique, sous-conjonctivale ou intraoculaire. Une antibioprophylaxie par voie systémique expose également au risque de masquer et retarder les signes cliniques d'une endophtalmie [15].

Les préoccupations nées de l'émergence de mutants résistants ont généré des recommandations concernant certaines molécules. Dans ses recommandations, le MMWR prend acte en 1997 de l'émergence de staphylocoques de susceptibilité diminuée aux glycopeptides, et recommande de réduire l'utilisation de la vancomycine et de s'assurer que l'utilisation d'autres antibiotiques est possible [16].

Les staphylocoques résistants à la méthicilline posent de graves problèmes thérapeutiques dans les unités de soins intensifs des cliniques et hôpitaux. Un grand nombre de staphylocoques méthicillino-résistants sont résistants également aux fluoroquinolones. Pour prévenir la sélection de ces souches, il est nécessaire de limiter la prescription des fluoroquinolones, d'autant plus que les résistances acquises après traitement sont croisées entre les différentes quinolones. Ainsi, lorsque l'on induit une résistance avec une quinolone, cette résistance peut s'étendre à toutes les générations de fluoroquinolones.

- *Incidence des infections oculaires à micro-organismes résistants*

Les infections oculaires à bactéries résistantes sont en augmentation depuis quelques années et sont difficiles à traiter. Les séries portent surtout sur des infections à *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*. Il est difficile de les comparer car elles concernent des populations différentes dans des pays différents.

Cependant, de nombreuses études récentes rapportent l'évolution de la résistance aux antibiotiques des bactéries responsables d'atteinte oculaire :

Knauf et coll. ont publié en 1996 sept cas de bactéries à Gram positif (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus hominis*, et 4 isolats du groupe des streptocoques *viridans*), résistants à la ciprofloxacine, prélevés sur des cornées ou des conjonctives.

Dans une étude rétrospective portant sur 35 308 prélèvements, les mêmes auteurs montrent une diminution de la sensibilité de 6 groupes de micro-organismes de référence à la ciprofloxacine entre 1988 et 1997 :

- *Pseudomonas aeruginosa* (95-90%, $p = 0,001$) ;
- *Staphylococcus aureus* (96-87%, $p < 0,0001$) ;
- staphylocoques à coagulase négative (97-81%, $p < 0,0001$) ;
- *Enterococcus* spp. « spp. » : abréviation de « species » au pluriel, représente l'ensemble des espèces du genre – en l'occurrence, ici, les espèces du genre *Enterococcus* (92-79%, $p < 0,0001$) ;
- *Acinetobacter anitratus* (97-77%, $p = 0,0006$) ;
- *Enterobacter cloacae* (100-96%, $p = 0,03$) [17].

Dans une autre étude rétrospective portant sur 1 053 prélèvements de kératites bactériennes entre 1993 et 1997, Goldstein *et al.* montrent que la résistance du *Staphylococcus aureus* à la ciprofloxacine a augmenté significativement de 5,8% en 1993 à 35% en 1997, et à l'ofloxacine de 4,7% à 35% sur la même période [18].

Dans une étude similaire, Kunimoto *et al.* montrent également une augmentation de la résistance à la ciprofloxacine des bactéries responsables de kératites bactériennes entre 1992 et 1997. Parmi 1 558 prélèvements cornéens, 478 isolats bactériens (30,7%) étaient résistants à la ciprofloxacine. Les taux de résistance étaient de 355/1091 (32,5%) pour les cocci à Gram positif, 2/20 (10%) pour les bacilles à Gram positif, 22/165 (13,3%) pour les micro-organismes à Gram négatif, et 99/282 (35,1%) pour les *Actinomyces* et organismes apparentés [19].

Alexandrakis a publié en 2000 une étude montrant une incidence croissante des résistances aux fluoroquinolones des bactéries isolées à partir des prélèvements oculaires reçus au laboratoire entre 1990 et 1998 (11% en 1990 et 28% en 1998), alors que la résistance aux aminosides n'avait pas changé [20].

Tuft en 2000 ne note pas d'augmentation des résistances au céfuroxime et à la gentamicine de 1984 à 1999, ni d'augmentation de la résistance à l'ofloxacin depuis 1995 [21].

Ces résultats sont concordants avec l'étude de Bourcier sur les prélèvements oculaires à l'hôpital des XV-XX, qui montrerait depuis 1999 un arrêt de la tendance à l'augmentation de la résistance des staphylocoques aux fluoroquinolones [22].

La résistance aux fluoroquinolones augmente parmi les bactéries isolées dans les endophtalmies, aussi bien vis-à-vis de la ciprofloxacine : 37% en 1995-2000 contre 23% en 1989-94 [23], que des quinolones plus récentes comme la moxifloxacine : 35% pour la période 2000-04 contre 3% pour la période 1990-94 [24].

1.2.2. Toxicité

- *Par voie générale*

La toxicité des antibiotiques par voie systémique est peu importante lors d'une seule administration, hormis les accidents allergiques. On peut cependant rappeler que les fluoroquinolones sont susceptibles d'entraîner des ruptures tendineuses (rupture du tendon d'Achille -surtout chez la personne âgée ou sous corticoïdes-, des allergies et une photosensibilité). La moxifloxacine entraîne un allongement de l'intervalle QTc sur l'électrocardiogramme de certains patients, ce qui peut contribuer à une augmentation du risque de certains troubles du rythme cardiaque (torsades de pointe). Cet antibiotique est contre-indiqué en cas d'espace QT allongé.

- *Par voie intraoculaire*

La toxicité sur la rétine et l'endothélium cornéen des antibiotiques se pose principalement pour l'antibioprophylaxie intraoculaire à l'aide de produits dont aucun n'a d'AMM dans cette indication et par cette voie. Le comité de contrôle des infections du John Hopkins Hospital souligne en 2000 la toxicité potentielle des aminosides sur la rétine, même à faibles doses, lorsqu'ils sont administrés par voie intraoculaire ou sous-conjonctivale en rappelant que l'endophtalmie est curable tandis que l'infarctus maculaire, bien que rare, ne l'est pas [25].

Gimbel montre que la supplémentation en vancomycine du liquide d'infusion n'augmente pas la perte endothéliale : il note une perte de 5,7%, équivalente à celles rapportées après phacoémulsification sans supplémentation [26].

1.2.3. Facteurs de risque d'infection intraoculaire

Peu d'études sont disponibles sur les facteurs de risque d'endophtalmie postopératoire ; on peut en citer quatre. Dans une étude rétrospective épidémiologique portant sur 19 426 patients danois opérés de cataracte dont 61 endophtalmies, Norregaard *et al.* établissent les facteurs de risques suivants [27] :

- | | |
|--|-------------------------------|
| - âge supérieur à 90 ans | Odds ratio : 3,62 (p = 0,003) |
| - homme | Odds ratio : 1,93 (p = 0,028) |
| - extraction intracapsulaire | Odds ratio : 2,22 (p = 0,007) |
| - vitrectomie antérieure peropératoire | Odds ratio : 4,86 (p = 0,03) |

Dans une autre série de 162 endophtalmies, Phillips *et al.* rapportent rétrospectivement 21% de patients diabétiques [28]. Dans une étude similaire, une différence significative est notée (p = 0,038) sur l'incidence de l'endophtalmie entre les patients diabétiques (0,163%, 6 sur 3 686 cas) et les non diabétiques (0,055%, 11 sur 19 939 cas) [29].

Enfin dans une étude récente comparant 214 patients infectés à 445 patients sélectionnés au hasard dans des hôpitaux anglais, Kamalarajah et al. trouvent les facteurs de risque significatifs suivants [30] :

- chirurgie en hospitalisation (in-patients) (p=0,001),
- chirurgie dans une salle dédiée à l'ophtalmologie (p<0,001),
- opération effectuée par un chirurgien consultant et non titulaire (p=0,001),
- brèche capsulaire postérieure (p=0,001),
- absence de masque facial pour le chirurgien et la panseuse (p<0,01),
- absence d'antibiothérapie sous-conjonctivale (p<0,01).

Les facteurs de risque suivants peuvent augmenter le risque d'infection postopératoire :

- quel que soit le type de chirurgie :
 - diabète,
 - implantation d'un dispositif intraoculaire autre que pour la chirurgie de la cataracte,
 - patient ayant déjà fait une endophtalmie postopératoire sur l'autre œil,
 - patient monophtalme,
- pour la chirurgie de la cataracte :
 - extraction intracapsulaire,
 - implantation secondaire.

2. ETAT DES LIEUX

2.1. PRATIQUES

Les pratiques des chirurgiens en matière d'antibioprophylaxie ont été évaluées dans différents pays à l'aide de questionnaires envoyés aux ophtalmologistes. Les résultats sont résumés dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Pratiques d'antibioprophylaxie dans différents pays relevés par questionnaire.

	France	Allemagne	Angleterre	Japon	Etats-Unis	Nouvelle Zélande	Australie	Canada
Année	1998	1999	2002	2004	2000	2000	1998	2007
Nb de réponses	1082	311	362	42	-	98	570	239
Topique	53%	100%	22%	65%	76%*	26%	51-70%	78%
Intraoculaire	34%	60%	8,5%	-	35%**	16%	-	15%
Systémique	43%	6,5%	-	94%	-	-	-	-
Sous conjonctivale	26%	52%	66,5%	24%	38%*	61%	75%	11%
Références	[31]	[32]	[33]	[34]	*[35],**[36]	[35]	[37]	[5]

2.2. META-ANALYSES DISPONIBLES

Quatre méta-analyses sont disponibles sur le sujet, deux par Starr (1983 et 1995) [12, 38], une par Liesegang (1999) [39] et une par Ciulla (2002) [40]. Elles donnent des recommandations divergentes.

Starr en 1983 (115 références) conclut à un manque de preuves concernant plusieurs aspects de l'antibioprophylaxie en chirurgie oculaire, et qu'il n'y a aucune preuve scientifique de l'efficacité d'un tel traitement [38].

En 1995 (135 références), le même auteur reprend ses conclusions, et met en avant des progrès réalisés dans la littérature disponible, en particulier : la preuve que les bactéries proviennent avant tout des culs-de-sacs, la pénétration intraoculaire des antibiotiques, l'efficacité à réduire la flore conjonctivale, et les études de toxicité des nouvelles voies d'administration (intraoculaire par exemple). Il conclut à la preuve de la réduction de l'incidence de l'endophtalmie lorsqu'une antibioprophylaxie préopératoire est prescrite, mais écrit ne pas pouvoir répondre sur les modalités pratiques d'administration [12].

Liesegang en 1999 propose une autre méta-analyse (232 références) dans laquelle il conclut que les antibiotiques à large spectre devraient être réservés au traitement curatif. Un protocole de prophylaxie péri-opératoire est présenté, avec une approche stratifiée des différentes situations. Un consensus est difficile à trouver, étant donné les divergences de point de vue exprimées [39].

Enfin Ciulla en 2002, avec une gradation des pratiques, ne parvient à recommander que la désinfection préopératoire par povidone iodée [40].

Dans une méta-analyse d'articles référencés dans MEDLINE publiés entre 1966 et 2000 (329 articles étudiés, 88 retenus), Ciulla *et al.* attribuent aux mesures prophylactiques un grade de pertinence clinique allant de A pour une recommandation cruciale pour le résultat clinique, B pour une recommandation modérément importante pour le résultat clinique, et C pour une recommandation qui n'a pas pu être corrélée au résultat clinique. Ces auteurs attribuent également pour chaque mesure prophylactique un degré de preuve scientifique : I pour une preuve forte (protocoles appropriés, randomisés, contrôlés), II pour une preuve substantielle mais en l'absence de protocoles randomisés bien menés, et III pour une preuve faible (conférences de consensus, opinions individuelles ou études de petite taille) [40]. Les résultats de cette méta-analyse sont reportés dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Pertinence clinique et évidence scientifique des mesures prophylactiques dans la chirurgie de la cataracte, selon Ciulla *et al.* [40].

Mesure prophylactique	Pertinence clinique	Preuve scientifique
Antibiotique sous-conjonctival postopératoire	C*	III
Parage des cils préopératoire	C	III
Infusion saline préopératoire	C	III
Désinfection par povidone iodée préopératoire	B	II
Antibiotique topique préopératoire	C	III
Solution d'infusion supplémentée en antibiotique	C	III
Héparine peropératoire	C	III

Les auteurs reconnaissent avoir initialement attribué un grade B aux antibiotiques sous-conjonctivaux, et avoir opté pour un grade C après concertation.

Dans une étude par questionnaire, Schmitz *et al.* a déterminé à l'automne 1997 l'efficacité des différentes mesures prophylactiques sur l'incidence de l'endophtalmie en Allemagne (étude portant sur 311 centres, pour un total de 340 633 procédures et 267 endophtalmies) [32].

Les procédures suivantes semblaient protéger contre l'endophtalmie :

- antibiotiques systémiques : odds ratio : 0,37 (0,11-1,25)
- antibiotiques péri oculaires à la fin de l'intervention : odds ratio : 0,92 (0,59-1,44)
- antibiotiques intraoculaires : odds ratio : 0,65 (0,43-0,98)

En revanche, l'étude allemande semblait montrer un risque accru d'endophtalmie avec les procédures suivantes :

- antibiotiques topiques : odds ratio : 2,38 (1,21-4,68)
- changement d'antibiotique en postopératoire : odds ratio : 1,3 (0,87-1,92)

2.3. HISTORIQUE : LES CONSENSUS PRECEDENTS SUR L'ANTIBIOPROPHYLAXIE

2.3.1. Conférence de consensus sur la chirurgie de la cataracte, 4 Mai 1995 [41]

« **CONCLUSIONS** : La concertation des cinq experts (Adenis, Bron, Cochereau, Denis, Salvaret-Bouccara) permet de livrer les recommandations suivantes :

Chirurgie de cataracte réglée, non compliquée chez un sujet que l'on juge sans facteurs de risque infectieux : pas d'antibiothérapie systémique. Aucune preuve de l'efficacité de l'antibiothérapie systémique locale ou conjonctivale n'a été démontrée, aussi, dans le doute, si celle-ci est entreprise, elle doit l'être dans des conditions de prix très raisonnable. L'utilisation d'antibiotique dans le liquide de perfusion est conseillée mais reste, de même que l'injection sous-conjonctivale, à l'appréciation du chirurgien.

Chirurgie de cataracte réglée, compliquée et/ou chez un sujet que l'on pense propice à s'infecter : antibiothérapie systémique à envisager selon le jugement du chirurgien, de même que l'injection sous-conjonctivale.

Chirurgie de cataracte en urgence dans le cadre d'un traumatisme perforant : antibiothérapie systémique systématique. Utilisation d'antibiotiques dans le liquide de perfusion simultanée et injection sous-conjonctivale à l'initiative et au jugement du chirurgien. »

« **QUESTION 6** : Quelles sont les indications de l'antibioprophylaxie locale et générale ? Quelle est la préparation du champ opératoire recommandée ?

Parmi les mesures anti-infectieuses reconnues, la désinfection du champ opératoire et le lavage des culs-de-sacs conjonctivaux à la polyvidone iodée à 5%, selon le protocole normalisé, a fait la preuve de son efficacité. L'efficacité de l'antibioprophylaxie générale ou locale n'est pas démontrée. L'antibioprophylaxie intraoculaire peropératoire est en cours d'évaluation. »

2.3.2. SFAR, 2011 : Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle : principes généraux [42]

Points essentiels

1. Les recommandations ne couvrent pas et ne peuvent pas couvrir l'ensemble des situations cliniques. De nombreux actes n'ont pas fait l'objet d'une évaluation scientifique.
2. En l'absence de recommandations pour un sujet spécifique, les praticiens peuvent, ou non, choisir de prescrire une ABP en se rapprochant au plus près de pathologies ou techniques similaires.
3. L'antibioprophylaxie (ABP) est une prescription d'antibiotique qui s'applique à certaines chirurgies "propres" ou "propre-contaminées".
4. L'ABP diminue d'environ 50 % le risque d'infection du site opératoire.
5. La cible bactérienne doit être identifiée et dépend du type de chirurgie, de la flore endogène du patient et de l'écologie de l'unité d'hospitalisation.
6. L'indication de l'ABP est posée lors de la consultation pré-interventionnelle et tracée dans le dossier.
7. L'administration doit précéder le début de l'intervention d'environ 30 minutes. La séquence d'injection des produits d'induction doit être séparée de 5 à 10 minutes de celle de l'ABP.
8. L'application de la « check-list » fait vérifier l'administration de l'ABP.
9. Chaque équipe doit décider du médecin responsable de la prescription de l'ABP. Celui-ci peut-être le médecin anesthésiste-réanimateur, le chirurgien, le gastroentérologue, l'imageur...
10. La dose initiale est le double de la dose usuelle. Chez l'obèse (index de masse corporelle > 35kg/m²), même en dehors de la chirurgie bariatrique, la dose de bêtalactamines est encore doublée (dose habituelle de la prophylaxie x 2).
11. La durée de la prescription doit être la plus courte possible. L'injection d'une dose unique est recommandée et la prescription au-delà de 48 heures est interdite.
12. Les protocoles d'ATB doivent être écrits, cosignés par les anesthésistes-réanimateurs et les opérateurs validés par le Clin et selon l'organisation interne par la Commission des médicaments et des dispositifs médicaux stériles ou par la commission des agents anti-infectieux.
13. Les protocoles doivent être disponibles et éventuellement affichés en salles de consultation pré-anesthésique, en salles d'intervention et en unités de soin.
14. Les patients présentant un risque particulier peuvent bénéficier d'une ABP « à la carte » qui doit éviter autant que faire se peut les molécules à très large spectre antibactérien.
15. Les dérogations aux protocoles habituels doivent rester exceptionnelles et être argumentées.

En ophtalmologie :

Le risque infectieux majeur de la chirurgie de l'oeil est représenté par l'endophtalmie dont les conséquences peuvent conduire à la perte de l'oeil. Pour la chirurgie de la cataracte (500 000 patients/an en France), le risque d'endophtalmie postopératoire, en l'absence d'antibioprophylaxie, est de 2 à 3/1000.

Pour la chirurgie à globe ouvert, une antibioprophylaxie est recommandée en présence des facteurs de risque suivants :

- pour tous les patients : diabète, implantation d'un dispositif autre que celui de la cataracte.

- pour la chirurgie de la cataracte : extraction intra-capsulaire, implantation secondaire

- cas particuliers : antécédent d'endophtalmie, patient monophthalme

L'antibioprophylaxie topique préopératoire, sous forme de collyre (y compris avec des fluoroquinolones) n'est pas recommandée.

L'antibioprophylaxie par voie sous-conjonctivale ou dans le liquide d'irrigation n'est pas recommandée.

Bactéries cibles : staphylocoques, streptocoques, *H. influenzae*, entérobactéries

Acte chirurgical	Produit	Dose initiale	Posologie et durée
Chirurgie à globe ouvert avec facteur de risque	Lévofloxacine per os	500 mg	1 cp 12 h avant + 1 cp 2 à 4 h avant
Cataracte*	Lévofloxacine per os	500 mg	1 cp 12 h avant + 1 cp 2 à 4 h avant
Traumatisme à globe ouvert	Lévofloxacine	500 mg	500 mg IV à J1 + 500 mg per os à J2
Plaies des voies lacrymales	Péni A + IB**	2g	réinjection de 1g si > 2 h
Ponction de la chambre antérieure	Pas d'ABP		
Ponction de liquide sous rétinién	Pas d'ABP		
Chirurgie à globe fermé	Pas d'ABP		

* Pour la chirurgie de la cataracte avec et sans facteur de risque, une injection unique dans la chambre antérieure de céfuroxime (1 mg) en fin d'intervention pourrait diminuer l'incidence des endophtalmies postopératoires. Cependant, cette donnée ne repose que sur une seule étude prospective randomisée. Si le choix d'une injection de céfuroxime dans la chambre antérieure intracamérulaire est fait par l'ophtalmologue aucune autre antibioprophylaxie ne doit être utilisée, que le patient présente ou non des facteurs de risque.

** Aminopénicilline + inhibiteur bêtalactamases »

2.3.3. ANAES, 2000 : Evaluation du traitement chirurgical de la cataracte de l'adulte [43]

Chapitre II.2.2. Endophtalmies :

« Certains auteurs ont fait une liste des techniques de prévention des endophtalmies : recherche préopératoire d'un état augmentant les risques, administration orale, injectable ou topique d'antibiotiques avant l'intervention, utilisation de polyvidone iodée à 5% sur la conjonctive, techniques chirurgicales rigoureuses dites « sans contact », réduction au minimum nécessaire des manœuvres chirurgicales et de la durée de l'intervention, adjonction d'antibiotiques aux solutions d'irrigation [infusion] oculaire et injection intracamérulaire ou sous-conjonctivale d'antibiotiques. Nous n'avons pas mené de recherche bibliographique exhaustive sur ces thèmes. L'évaluation de ces propositions semble cependant insuffisante pour qu'il soit envisageable de rédiger des recommandations reposant sur un niveau de preuve élevé ».

« La prévention des endophtalmies par administration systématique d'antibiotiques locaux ou systémiques est débattue, et son efficacité ne semble pas rigoureusement démontrée. Il existe des arguments bactériologiques et pharmacologiques pour éviter l'utilisation systématique préventive de vancomycine [...] et de préférer la gentamicine ou la tobramycine par voie intraoculaire, ou d'autres antibiotiques par voie générale. Les études concernant l'efficacité de l'administration d'antibiotiques sous forme de collyres pour prévenir les endophtalmies ont donné des résultats contradictoires ».

2.3.4. CCLIN ouest, version 2002 : Prévention des infections nosocomiales en ophtalmologie [44]

Le CCLIN OUEST reprend les mesures préconisées par la SFAR, et ajoute :

« L'antibioprophylaxie ne doit pas s'envisager à l'exception de la mise en place d'implant de seconde intention et de la chirurgie de la cataracte chez le diabétique. L'antibioprophylaxie locale par quinolone n'a pas été validée. »

« Les règles de prescription et l'administration suivante sont à respecter :

L'antibioprophylaxie doit être débutée avant le début de l'acte chirurgical, de manière à obtenir des concentrations tissulaires efficaces au moment de l'ouverture du globe. La prise médicamenteuse doit tenir compte de la vitesse d'absorption. Les réinjections éventuelles doivent tenir compte de la durée de l'acte et de la demi-vie de l'antibiotique.

La durée de l'antibioprophylaxie est très limitée : une seule dose est, dans la plupart des cas, suffisante (nécessité de couvrir l'acte opératoire).

Le choix du produit doit prendre en compte la bonne pénétration intravitréenne et le spectre d'activité tient compte de la flore bactérienne en cause (flore communautaire). »

2.3.5. ESCRS, July 2007. Guidelines on prevention, investigation and management of postoperative endophthalmitis [45]

Ces recommandations sont les plus récentes et s'appuient sur un consensus européen (traduction de l'anglais) :

« L'antibioprophylaxie topique préopératoire apparaît adaptée pour réduire le nombre de bactéries dans le cul-de-sac conjonctival. Différents antibiotiques ont été utilisés par le passé, en particulier les fluoroquinolones, le chloramphénicol, les aminoglycosides, l'acide fusidique et des associations polymyxine/bacitracine/néomycine, mais leur utilisation, y compris l'usage courant de fluoroquinolones topiques, n'a pas fait la preuve de son efficacité dans la réduction du risque d'endophtalmie post-opératoire.

Pour des raisons de principe (développement de résistances, allergies), et en raison de la plus grande efficacité des antiseptiques *in vitro*, des résultats équivalents peuvent être attendus avec les antiseptiques (par exemple povidone iodée) sur la surface oculaire, mais avec l'inconvénient de l'absence d'effet antimicrobien dans la chambre antérieure.

La vancomycine, et autres antibiotiques de réserve, ne doivent pas être utilisés en prophylaxie. »

ANTIBIOPROPHYLAXIE PAR VOIE GENERALE

« L'antibioprophylaxie intraveineuse n'est pas utilisée pour les procédures conventionnelles intra- et extra-oculaires, et n'a pas fait la preuve de son efficacité contre l'endophtalmie post-opératoire ».

« La chirurgie de la cataracte en routine ne requiert pas d'antibioprophylaxie orale, à moins que le patient ne souffre d'atopie sévère avec une colonisation plus fréquente des bords libres palpébraux par *S. Aureus* ».

« Après une plaie perforante, une antibioprophylaxie est donnée par voie générale, ainsi que par voie intravitréenne, et la même molécule peut être utilisée. L'antibiotique doit couvrir les *Bacillus*, avec la vancomycine, la gentamicine ou la clindamycine, ainsi que les staphylocoques coagulase négative, *S. aureus*, et *Clostridium* spp. »

ADDITION D'UN ANTIBIOTIQUE DANS LE LIQUIDE D'IRRIGATION [INFUSION]

« Bien que plusieurs études suggèrent que l'addition d'un antibiotique dans la solution d'irrigation [infusion] a un effet protecteur, aucune étude prospective n'a pu montrer une réduction de l'incidence de l'endophtalmie.

Il y a aussi un risque d'overdose (toxicité rétinienne aux aminosides) et le danger de développer des résistances, ce qui est particulièrement crucial avec la vancomycine, antibiotique de réserve ».

ADDITION D'UN ANTIBIOTIQUE EN INJECTION INTRA-CAMERULAIRE A LA FIN DE L'INTERVENTION

« Les données accumulées sur plus de 400.000 patients sur la base d'un registre (données à la fois prospectives et rétrospectives) sont en faveur de l'utilisation du céfuroxime en intracaméculaire ».

ANTIBIOPROPHYLAXIE EN INJECTION SOUS-CONJONCTIVALE

« Cette technique a été utilisée largement ces 30 dernières années, en particulier au Royaume-Uni, mais a probablement un effet très faible dans la prévention de l'endophtalmie. »

PROPHYLAXIE POSTOPERATOIRE

« Afin de minimiser le risque d'infection, en particulier après incision en cornée claire, avant l'étanchéité complète de la cicatrice, l'antibiotique appliqué en préopératoire peut être appliqué pendant une semaine après l'opération, mais son efficacité n'est pas prouvée. Une application plus longue (plus de 2 semaines) n'est pas recommandée, en dehors d'une autre indication médicale. »

2.3.6. SIGN, July 2008: Antibiotic prophylaxis in surgery. A national clinical guideline [46]

Le SIGN, Scottish Intercollegian Guidelines Network, groupe de rédaction intercollégial écossais, donne les conclusions suivantes, parmi des recommandations destinées à tout type de chirurgie :

Indication	Niveau de preuve	Recommandation	Référence
Cataracte	A	Hautement recommandé	[47]
Glaucome, greffe de cornée	C	Recommandé	[47]
Chirurgie lacrymale	B	Recommandé	[48]
Traumatisme à globe ouvert	C	Recommandé	[49, 50]

“Cataract surgery:” « during cataract surgery, prophylactic cefuroxime administered intracamerally reduces the risk of developing endophthalmitis to one fifth of the risk if no prophylactic antibiotic is used. Intracameral antibiotic prophylaxis is recommended for cataract surgery” [51].

“Penetrating eye injuries: prophylactic antibiotics (vancomycin and ceftazidime) administered intravitreally prevent severe intraocular infection after open globe injury (compared to no intravitreal antibiotics, (p=0.03). In eyes with an intraocular foreign body, intracameral or intravitreal administration of gentamicin and clindamycin following primary repair reduces the incidence of endophthalmitis compared to balanced salt solution (p=0.04). Intracameral or intravitreal intraocular antibiotic prophylaxis is recommended at completion of surgery for penetrating eye injuries (dependent on extent of injury and the presence or absence of an intraocular foreign body)[50].

“The following areas for further research have been identified:” “trabeculectomy, squint, dacryocystorhinostomy, elective posterior segment surgery”.

3. QUELLE ANTIBIOPROPHYLAXIE ?

3.1. PRINCIPES DE MICROBIOLOGIE

3.1.1. Bactéries présentes dans les culs-de-sacs conjonctivaux

Locatcher-Khorazo et Gutierrez ont utilisé une technique de typage par lysotypie pour montrer une similitude entre les bactéries présentes dans les culs-de-sacs et les micro-organismes responsables d'endophtalmie : parmi 40 endophtalmies postopératoires, ils rapportent 7 cas avec des cultures préopératoires positives. Dans les 7 cas, les micro-organismes/bactéries retrouvées dans le cul-de-sac conjonctival et le site infectieux appartenaient au même lysotype/micro-organisme [52].

Plus récemment, Speaker *et al.* montrent une identité par génotypage entre la bactérie responsable d'endophtalmie et le micro-organisme présent dans la conjonctive, le nez ou les paupières, chez 14 parmi 17 patients [53].

Ariyasu *et al.* montrent également l'identité de souches entre les micro-organismes colonisant les culs-de-sacs et les micro-organismes retrouvés dans la chambre antérieure en fin d'intervention (en dehors de toute endophtalmie), dans 8 parmi 13 patients [54].

Dans l'étude de Schlegel *et al.* en 1995, 46 090 prélèvements conjonctivaux ont été colligés. Les fréquences des principaux micro-organismes isolés dans les prélèvements conjonctivaux sont les suivantes [55] :

- Cocci à Gram positif :	71%
<i>Staphylocoques à coagulase négative</i>	3%
<i>Staphylococcus aureus</i>	30%
<i>Streptocoques</i>	38%
- Cocci à Gram négatif :	4%
- Bacilles à Gram positif :	1%
- Bacilles à Gram négatif :	24%
<i>Haemophilus</i>	9%
<i>P. aeruginosa</i>	2%
Entérobactéries	13%

3.1.2. Bactéries retrouvées en fin d'intervention dans la chambre antérieure

Les taux de contamination de la chambre antérieure en fin d'intervention varient dans les études entre 0% [56, 57], 5,5% [58], 8,14% [59], 8,2% [60], 20% [61], 37,5% [62], 40% [63] et même 46,25% [64]. La différence entre ces études tient avant tout à la qualité des prélèvements.

La contamination n'est pas différente selon la technique chirurgicale utilisée (extracapsulaire ou phacoémulsification) [65-67], mais elle augmente avec la durée de l'intervention [67], et l'utilisation d'anses en polypropylène [65].

Dans la plus grande série publiée (2 624 patients), Feys *et al.* montrent également que les bactéries les plus fréquentes sont les staphylocoques à coagulase négative, les *Propionibacterium* et les corynébactéries [65].

D'autres études moins importantes en nombre montrent la même répartition entre les différentes bactéries. Selon Srinivasan, parmi les micro-organismes pénétrant dans la chambre antérieure, les staphylocoques sont les bactéries aérobies les plus fréquentes (39,4%) et *Propionibacterium acnes* l'espèce anaérobie la plus fréquente [61]. Beigi arrive aux mêmes conclusions : les staphylocoques à coagulase négative sont les micro-organismes les plus fréquents [62], de même que Tervo *et al.* : les bactéries les plus fréquentes sont *S. epidermidis* et autres staphylocoques coagulase négative, suivis par *P. acnes* et autres espèces de *Propionibacterium* [60].

3.1.3. Bactéries responsables d'endophtalmie

A l'aide de techniques d'épidémiologie moléculaire, Speaker *et al.* montrent une identité génétique entre les souches de bactéries isolées lors de prélèvements intraoculaires pour endophtalmie et les bactéries retrouvées sur les paupières, la conjonctive ou le nez du patient, chez 14 (82%) parmi 17 cas d'endophtalmie [53].

Les bactéries retrouvées dans les prélèvements pour endophtalmies sont décrits dans une étude multicentrique nationale française par Salvanet-Bouccara *et al.* en 1992 (cf. Tableau 3) [1, 68].

Tableau 3 : Bactéries isolées au cours des endophtalmies postchirurgicales (ponction de chambre antérieure et ponction vitréenne), selon Salvanet-Bouccara *et al.* [1, 68].

TABLEAU II. – Germes isolés au cours des endophtalmies postchirurgicales (PCA + PV).

Gram +									Gram -				Total germes	F à germes multiples
<i>S. epidermidis</i>	<i>S. aureus</i>	Streptocoque NG	Streptocoque A	Streptocoque C	Streptocoque D	Pneumocoque	Microcoque	Corynebactérie	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>Citrobacter</i>		
20	4	9	1	1	4	5	1	1	1	3	1	2	53	3
46 germes									7 germes					
37,7 %	7,5 %	16,9 %	1,9 %	1,9 %	7,6 %	9,4 %	1,9 %	1,9 %	1,9 %	5,7 %	1,9 %	3,8 %		
45,2 %		37,7 %						3,8 %		13,3 %				
86,7 %									13,3 %					
TOTAL 100 %														

Dans l'Endophthalmitis Vitrectomy Study, la répartition est la suivante parmi 420 endophtalmies [69] :

3.1.4. Bactéries retrouvées dans les ulcères infectieux après chirurgie réfractive

Les ulcères à mycobactéries atypiques sont les infections les plus fréquentes après LASIK [70-72]. Une revue extensive de la littérature a été rapportée récemment [73], incluant en particulier une série de 7 patients consécutifs avec infection à *M. chelonae* [74]. Les mycobactéries sont en fait présentes dans l'huile du moteur du microkératome. Elles sont très souvent résistantes aux fluoroquinolones.

Periman *et al.* rapportent le cas d'une patiente opérée de LASIK bilatéral, traitée par antibiotiques et corticoïdes, et qui a finalement dû subir une kératoplastie pour infection fongique. Tous les prélèvements étaient négatifs [75]. Des cas d'infection ont également été rapportés à *Aspergillus* [76]. Des kératites bactériennes ont également été décrites, à staphylocoque [77], pneumocoque [78], *Serratia* [79], *Acinetobacter* [80].

Il a par ailleurs été montré que les fluoroquinolones topiques augmentaient l'expression des métalloprotéinases MMP-1, MMP-2, MMP-8 et MMP-9, ce qui pouvait avoir des conséquences sur la cicatrisation cornéenne [81].

Les micro-organismes trouvés dans les infections post-chirurgie réfractive sont donc très hétérogènes. Dans ce contexte, la prophylaxie ne peut pas reposer uniquement sur l'antibioprophylaxie. Pour prévenir ces infections, il est recommandé d'utiliser une tête de microkératome à usage unique, de changer d'appareil entre chaque patient, de mettre des gants, et de demander au patient de retirer ses lentilles une semaine avant la chirurgie.

Si un antibiotique doit être prescrit, il doit être donné par voie topique et non par voie systémique, il doit être à très large spectre et ne pas être toxique pour l'épithélium cornéen.

3.1.5. Bactéries retrouvées après traumatisme à globe ouvert

Dans l'étude française de Salvanet *et al.*, l'incidence de l'endophtalmie post-traumatique est significativement plus importante (2,8% : 32 endophtalmies pour 1148 plaies) qu'après chirurgie réglée (0,32%) [1]. Les micro-organismes en cause varient selon les séries et les pays.

Tran *et al.* ont publié une série de 515 patients avec traumatisme perforant au Vietnam. Soixante et un patients ont développé une endophtalmie (11,8%). Parmi eux, la culture sur prélèvement vitréen n'est revenue positive que dans 50% des cas, montrant une bactérie à Gram positif dans 51%, à Gram négatif dans 33% et une mycose dans 16% des cas [82].

Selon la nature du traumatisme, les micro-organismes en cause peuvent être inattendus : *Pasteurella multocida* lors d'une morsure d'animal [83], *Haemophilus influenzae* lors de blessure par ustensile de cuisine [84], *Clostridium perfringens* lors d'une plaie souillée [85].

Thompson *et al.* a publié une série dans laquelle 40% des patients sont infectés avec un *Bacillus*, et 40% avec un *Staphylococcus epidermidis* [86].

3.2. QUELS ANTIBIOTIQUES ?

3.2.1. Les différentes molécules disponibles

- *Imipénème*

Petite molécule à bonne diffusion intraoculaire et à large spectre, c'est un antibiotique de réserve utilisé dans le traitement IV curatif de l'endophtalmie.

- *Céphalosporines*

Les céphalosporines sont actives sur les streptocoques oraux ou *viridans*, y compris les pneumocoques, et sur les staphylocoques, y compris les staphylocoques à coagulase négative. Le céfuroxime (céphalosporine de 2^{ème} génération) ou la céfazoline (céphalosporine de 1^{ère} génération) ont été utilisés dans certaines études en injection intra-caméculaire en fin d'intervention [3, 87]. Il a été décrit des cas d'anaphylaxie au céfuroxime [88, 89].

- *Glycopeptides*

La vancomycine et la teicoplanine sont des antibiotiques à structure glucidique, uniquement actifs sur les bactéries à Gram positif. Ce sont des antibiotiques de réserve utilisés dans les infections à staphylocoques résistants à la méthicilline. Leur haut poids moléculaire fait qu'ils traversent très mal les barrières cellulaires. Ce sont donc des molécules de choix pour l'injection directe intraoculaire. L'apparition de staphylocoques résistants à la vancomycine ces dernières années a engendré des réserves sérieuses sur son usage en antibioprofylaxie, y compris par voie locale intraoculaire.

- *Fluoroquinolones*

Les fluoroquinolones sont des antibiotiques de petite taille, synthétiques, qui passent bien les barrières cellulaires. Elles sont bactéricides et ont un large spectre d'activité antibactérienne. Une étude *in vitro* conclue que la moxifloxacin semble être plus active que les autres fluoroquinolones vis-à-vis des bactéries à Gram-positif et qu'il est nécessaire de mener des études cliniques pour confirmer ce résultat [137].

Cependant, elles ont une activité limitée sur les staphylocoques multirésistants, les streptocoques et entérocoques, ainsi que les *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Bacteroides fragilis* et les *Clostridium* spp. qui possèdent de nombreux mécanismes acquis de résistance [14]. Elles passent relativement bien la barrière hémato-oculaire et sont utilisées dans le traitement curatif systémique des endophtalmies. Leur inconvénient principal est la sélection de mutants résistants.

- *Aminosides*

Les aminosides sont bactéricides pour un grand nombre de bactéries incluant les aérobies à Gram négatif et les staphylocoques. Les streptocoques naturellement résistants à des concentrations moyennes, peuvent devenir résistants à un haut niveau (CMI > 500 µg/mL). Les aminosides sont connus comme des molécules diffusant peu par voie topique ou systémique. Leur utilisation par voie intra ou périoculaire est limitée par le risque d'infarctus maculaire.

- *Fosfomycine*

La fosfomycine peut être prescrite pour le traitement curatif des endophtalmies, mais son utilisation en monothérapie risque de sélectionner rapidement des bactéries résistantes.

- *Acide fusidique*

L'acide fusidique est efficace uniquement sur des cocci à Gram positif, essentiellement les staphylocoques. Il est bactériostatique, et peut être bactéricide à des doses plus élevées.

Le risque d'acquisition d'une résistance par des bactéries à Gram positif est faible mais possible en particulier lors de son utilisation prolongée en monothérapie [14].

- *Chloramphénicol*

Le chloramphénicol est une molécule de petite taille, à bonne pénétration intratissulaire. Il est bactériostatique, avec un spectre large comprenant la plupart des bactéries à Gram positif et négatif. Les résistances acquises, relativement rares, sont liées à une inactivation enzymatique. Il a une

bonne pénétration intraoculaire. L'utilisation du chloramphénicol est réduite en France en raison de la crainte d'effets secondaires hématologiques (aplasie médullaire) [14].

- **Tétracyclines**

Les tétracyclines sont bactériostatiques. Leur large spectre d'activité antibactérienne inclut la plupart des bactéries à Gram positif et négatif, cependant leur activité est limitée sur les staphylocoques résistants à la méthicilline, sur certains streptocoques et de nombreuses souches d'entérobactéries. Les tétracyclines ont une bonne pénétration intracellulaire, et de ce fait représentent un traitement de choix pour les bactéries intracellulaires telles que *Chlamydiae*, dont la résistance reste rare [14].

- **Rifamycines (rifamycine SV, rifampicine)**

Les rifamycines sont bactéricides. Leur spectre couvre les cocci à Gram positif, des bacilles à Gram positif (ex. : *Propionibacterium*), la plupart des cocci et bacilles à Gram négatif tels que *Haemophilus*, *Pasteurella*, *Brucella*, *Legionella*, certains *Pseudomonas* et *Bacteroides*, et les mycobactéries. Le risque de résistance acquise est élevé en monothérapie [14].

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

- **Macrolides**

Les macrolides ne sont pas utilisés par voie systémique dans les infections oculaires bactériennes. La longue demi-vie de l'azithromycine a été mise à profit dans un collyre qui a montré son efficacité dans le trachome et dans les conjonctivites purulentes.

- **Autres antibiotiques**

La polymyxine B est un polypeptide de haut poids moléculaire, bactéricide contre les bacilles à Gram négatif et active contre les acanthamibes. La bacitracine est efficace contre les bactéries à Gram positif et certains cocci à Gram négatif tels que les *Neisseria* [14].

3.2.2. Pharmacocinétique

3.2.2.1. Après administration orale

Les données pharmacocinétiques disponibles concernent avant tout les fluoroquinolones (cf. Tableau 4).

Les CMI des différentes fluoroquinolones sont de 1 µg/mL pour les souches sensibles, excepté 2 µg/mL pour la sensibilité du pneumocoque à la lévofloxacine [14]. Pour les souches résistantes, les CMI sont de 4 µg/mL pour la lévofloxacine, l'ofloxacine et la péfloxacine, et 2 µg/mL pour la moxifloxacine et la ciprofloxacine [14]. Le Tableau 4 indique que la prise de lévofloxacine (500 mg) ou de moxifloxacine (400 mg) environ 15 h et 4 h avant l'incision permet de dépasser, dans l'humeur aqueuse et dans le vitré, les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des souches sensibles des micro-organismes en cause dans les endophtalmies [90-93].

3.2.2.2. Après administration topique

Les concentrations dans l'humeur aqueuse après administration de 2 gouttes de collyres entre 15 et 10 min avant la chirurgie, pour la ciprofloxacine, l'ofloxacine et la lévofloxacine, sont respectivement de $0,135 \pm 0,231$ µg/mL (n = 15), $0,135 \pm 0,111$ µg/mL (n = 20), et $0,372 \pm 0,546$ µg/mL (n = 24, p < 0,001 versus ciprofloxacine et ofloxacine) [109].

3.2.2.3. Pharmacocinétique sur œil traumatisé

Sur œil ouvert, une étude expérimentale chez le lapin a montré qu'après administration intraveineuse, 75 mg/kg de céfazoline donnaient des concentrations intraoculaires thérapeutiques, alors que 2 mg/kg de gentamicine donnaient des concentrations intraoculaires infra-thérapeutiques [110, 111] (les yeux non traumatisés servaient de contrôle). De la même façon, Schech *et al.* a montré chez le porc que la gentamicine, même donnée par voie systémique à fortes doses, ne pénétrait pas dans l'œil de façon satisfaisante, contrairement à la ceftazidime [112]. Une autre étude a également montré que les concentrations intravitréennes de gentamicine étaient insuffisantes sur œil traumatisé [113].

3.2.2.4. Après administration intracaméculaire

L'injection de céfuroxime intracaméculaire permet d'obtenir des concentrations de 2 742 mg/L 30 secondes après l'injection, déclinant à 756 mg/L 1 h après [114].

La demi-vie de la gentamicine dans la chambre antérieure est de 51 min, ce qui paraît insuffisant pour maintenir une concentration suffisante pour une prophylaxie efficace après supplémentation du liquide de perfusion [115].

In vitro, aux concentrations utilisées dans les liquides d'infusion, la vancomycine présente un temps de rémanence dans l'œil de 4 à 6 h maximum, ce qui est également insuffisant pour une prophylaxie efficace [116].

Tableau 4 : Etudes pharmacocinétiques des fluoroquinolones orales.

Posologie	Lévofloxacine	Moxifloxacine	Ciprofloxacine	Ofloxacine	Péfloxacine
Une dose 1,5 h avant	<p><u>Fiscella 1999</u> [94] : (n = 11) - 1x500 mg - aqueux : 0,330±0,50 µg/ml - vitré : 0,120±19 µg/ml</p>	<p><u>Vedantham 2006</u> [95] : (n = 27) - 1x400 mg - aqueux : 0,210±0,21 µg/ml - vitré : 0,09±0,09 µg/ml</p>			
Une dose 4 h avant	<p><u>Fiscella 1999</u> [94] : (n = 11) - 1x500 mg - aqueux : 0,850±29 µg/ml - vitré : 0,590±30 µg/ml</p> <p><u>Herbert 2002</u> [96] : (n = 10) - 1x500 mg pris entre 7,5 h et 1 h avant la chirurgie - vitré : C_{max} = 1,6 µg/ml ; T_{max} = 2,5-4 h</p>		<p><u>Keren 1991</u> [97] : (n = 7) - 1x750 mg - vitré : 0,18±0,06 µg/ml</p>		
Une dose 6 h avant			<p><u>El Baba 1992</u> [98] : (n = 19) - 1x750 mg pris entre 18 h et 1,5 h avant la chirurgie - vitré : C_{max} = 0,49 µg/ml ; T_{max} = 5,5 h</p> <p><u>Cekic 1999</u> [99] : (n = 16) - 1x1000 mg - aqueux : 0,59±0,06 µg/ml - vitré : 0,64±0,06 µg/ml</p> <p><u>Cekic 2000</u> [100] : (n = 11) - 1x1000 mg - fluide sous-rétinal : 0,74±0,09 µg/ml</p> <p><u>Morlet 2000</u> [101] : - cinétique de population - 1x750 mg - aqueux : < 0,5 µg/ml - vitré : < 0,5 µg/ml</p>		<p><u>Oncel 1993</u> [102] : (n = 20) - 1x400 mg pris entre 12 h et 1 h avant la chirurgie - vitré : C_{max} = 1,37 µg/ml ; T_{max} = 6 h</p>

Une dose 8 h avant		<u>Keren 1991 [97] :</u> (n = 7) - 1x750 mg - vitré : 0,21±0,09 µg/ml	<u>Cekic 1998 [103] :</u> (n = 12) - 1x400 mg - aqueux 1,54±0,27 µg/ml - vitré : 1,77±0,24 µg/ml <u>Cekic 1999 [99] :</u> - n = 11 - 1x400 mg - fluide sous-rétinal : 1,60±0,26 µg/ml	
Une dose 12 h avant	<u>Garcia-Saenz 2001 [104] :</u> (n = 15) - 1x500 mg - aqueux : 1,50±0,50 µg/ml	<u>Garcia-Saenz 2001 [104] :</u> (n = 15) - 1x400 mg - aqueux : 2,33±0,85 µg/ml	<u>Hanioglu-Kargi 1998 [105] :</u> - 1x200 mg - aqueux : 0,38±0,12 µg/ml	
Deux doses, 16-12 h et 4-2 h avant	<u>Fiscella 1999 [94] :</u> (n = 23) - 2x500 mg à 11 h d'intervalle, 2 ^{ème} prise 3,5-4 h avant la chirurgie - aqueux : 1,90±0,97 µg/ml - vitré : 2,39±0,70 µg/ml <u>Pea 2005 [91] :</u> (n = 101 en 9 groupes) - 2x500 mg à 10 h d'intervalle, 2 ^{ème} prise 6 h à 1,5 h avant la chirurgie - aqueux : > 2 µg/ml entre 5,5 h et 1,5 h après la 2 ^{ème} prise ; C _{max} = 3,19 µg/ml ; T _{max} = 4,3 h	<u>Hariprasad 2006 [93] :</u> (n = 15) - 2x400 mg, 2 ^{ème} prise 4 h avant la chirurgie - aqueux : 1,58±0,80 µg/ml - vitré : 1,34±0,66 µg/ml <u>Kampougeris 2005 [92] :</u> (n = 35 en 6 groupes) - 2x400 mg à 12 h d'intervalle, 2 ^{ème} prise 12 h à 2 h avant la chirurgie - aqueux : > 1,2 µg/ml entre 2 à 12 h après la 2 ^{ème} prise ; C _{max} = 1,58 µg/ml ; T _{max} = 8 h	<u>Ghazi-Nouri 2003 [106] :</u> (n = 40) - 2x750 mg - aqueux : 0,26±0,12 µg/ml <u>Morlet 2000 [101] :</u> - cinétique de population - 2x750 mg - aqueux : < 0,5 µg/ml - vitré : < 0,5 µg/ml	<u>Verbraeken 1996 [107] :</u> (n = 24) - 2x200 mg, 12 h et 2 h avant la chirurgie - vitré : 0,62 µg/ml (n = 5) - 2x400 mg, 12 h et 2 h avant la chirurgie - vitré : 1,75 µg/ml
Deux doses, 18 h et 6 h avant		<u>Lesk 1993 [108] :</u> (n = 40) - 2x750 mg - aqueux : 0,53 µg/ml - vitré : 0,51 µg/ml		

<p>Deux doses, 24-22 h et 12-10 h avant</p>	<p><u>Garcia-Saenz 2001</u> [104] : (n = 12) - 2x500 mg, 22 h et 10 h avant la chirurgie - aqueux : 0,500,25 µg/ml <u>Keren 1991</u> [97] : (n = 7) - 2x750 mg, 24 h et 12 h avant - vitré : 0,560,16 µg/ml</p>
---	---

- Les concentrations indiquées sont les concentrations moyennes mesurées au moment de la chirurgie ;
- C_{max} : concentration maximale après la dernière prise ; T_{max} : temps d'apparition de la C_{max} après la dernière prise.

3.3. QUEL PROTOCOLE ?

3.3.1. Principes généraux

L'antibioprophylaxie n'est pas systématique. D'une manière générale, il n'y a pas lieu de donner en prophylaxie plus d'un antibiotique. De même, il est rappelé qu'il appartient au chirurgien d'évaluer au cas par cas les bénéfices et les risques liés à l'administration d'une antibioprophylaxie.

L'antibioprophylaxie doit être réalisée avec des antibiotiques d'administration facile, possédant une bonne cinétique intraoculaire, un spectre antibactérien adapté aux micro-organismes les plus fréquemment trouvés dans les endophtalmies, et d'un niveau d'efficacité clinique estimé acceptable compte-tenu de leur sécurité d'emploi.

3.3.1.1. Antibioprophylaxie locale

- *Antibioprophylaxie topique*
 - Administration préopératoire
 - *Efficacité sur la flore conjonctivale*

Lorsqu'un antibiotique topique est administré en préopératoire, la flore conjonctivale diminue. Cela a été montré dans une étude sans contrôle avec l'ofloxacine [117], et contre placebo avec l'acide fusidique [118]. Il faut cependant se méfier dans ces études de l'effet carry-over : dans le groupe traité, l'antibiotique est prélevé en même temps, et continue d'agir durant le transport. Un grand nombre de prélèvements sont ainsi faussement négatifs dans les bras traités.

En revanche, la flore est modifiée. Bialasiewicz *et al.* ont traité 313 patients asymptomatiques par tobramycine, et montrent la persistance de staphylocoques à coagulase négative tobramycine-sensibles chez 41 patients sur 110 (37,3%), de staphylocoques à coagulase positive tobramycine-sensibles chez 4 patients sur 30 (13,3%), et l'apparition de bactéries potentiellement résistantes chez 6 sur 115 patients auparavant négatifs (5,2%) et chez 22 patients sur 198 auparavant positifs (11%). En revanche, toutes les bactéries à Gram négatif ont été éliminées après traitement dans cette étude. Dans cette même étude, les auteurs estiment le taux moyen d'élimination de bactéries chez les patients préalablement positifs entre 77,5% et 89,8%, et le taux d'apparition de nouvelles espèces pathogènes entre 3,1% et 13,2% (intervalle de confiance 95%) [119].

Isenberg *et al.* ont cherché à comparer la désinfection à la povidone iodée et un traitement antibiotique topique. Selon leur étude chez 32 patients recevant povidone iodée dans un œil et une association polymyxine B, néomycine et gramicidine dans l'autre, il n'y a pas de différence significative entre les deux yeux. Par contre, le nombre de bactéries est significativement diminué lorsque les deux sont utilisés conjointement [120]. Les mêmes auteurs montrent dans une nouvelle étude que sur les yeux préalablement traités par antibiotique topique (polymyxine B, néomycine et gramicidine) la povidone iodée permet une plus grande diminution des bactéries [121].

Dans une autre étude, povidone iodée et gentamicine topique donne les mêmes diminutions de la flore de surface [122].

Le rythme d'application a également été mis en question : Ta *et al.* montrent par exemple que l'administration d'ofloxacine pendant 3 jours en préopératoire est plus efficace que l'administration minute d'une goutte 1 heure avant l'incision [123].

L'incidence de l'endophtalmie post-opératoire n'est pas significativement abaissée par l'adjonction de lévofloxacine topique préopératoire par rapport au badigeonnage par la povidone iodée [3].

- Efficacité sur la contamination de l'humeur aqueuse

Plusieurs études montrent l'absence d'efficacité de l'antibiotique topique pour réduire le taux de contamination de la chambre antérieure en fin d'intervention de cataracte [41, 124, 125] ou de vitrectomie [126].

Dans l'étude de 80 patients par Chitkara *et al.*, il n'y a pas de différence significative entre le groupe d'opérés de la cataracte traité par norfloxacine topique et le groupe non traité [125].

De même chez des patients opérés de vitrectomie, Gelfand *et al.* ne montrent pas de différence dans les cultures de chambre antérieure entre le groupe de patients traités par gentamicine et le groupe non traité [126].

Dans une autre étude, le taux de contamination de la chambre antérieure est de 14,1% au début de la procédure et 13,7% à la fin, sans aucune influence du traitement antibiotique topique [124].

- Efficacité sur la prévention de l'endophtalmie

Depuis l'apparition des premiers antibiotiques, de nombreuses études ont cherché à mettre en évidence un effet prophylactique de l'antibiothérapie topique dans la chirurgie de la cataracte [40]. La première étude sérieuse est celle d'Allen *et al.* en 1974, qui met en évidence une diminution dans le groupe traité (0,62 infections/1000 patients) versus groupe non traité (7,50 infections/660 patients) mais avec de nombreux biais [127].

Une étude intéressante récente est celle de Jensen *et al.* qui comparent rétrospectivement la ciprofloxacine topique et l'ofloxacine topique en traitement postopératoire : 22 endophtalmies parmi 4538 patients sous ciprofloxacine, et 4 endophtalmies parmi 4 541 patients sous ofloxacine ($p < 0,0005$) [128].

Une autre étude portant sur 340 633 procédures montre une augmentation du nombre d'infections dans le groupe traité [32].

L'incidence de l'endophtalmie post-opératoire n'est pas significativement abaissée par l'administration topique préopératoire de lévofloxacine dans l'étude européenne prospective randomisée la plus récente [3].

Compte tenu de la faible pénétration dans la chambre antérieure des antibiotiques topiques actuellement disponibles, l'antibioprophylaxie topique :

- ne peut agir qu'en réduisant la flore bactérienne de surface : elle diminue la contamination des culs-de-sacs mais ne les stérilise pas ;
- ne permet pas de supprimer complètement le risque de contamination de la chambre antérieure ;
- ne permet pas de stériliser la chambre antérieure ;
- ne diminue pas significativement l'incidence de l'endophtalmie post-opératoire.

Dans l'avenir, des molécules à bonne pénétration intracaméculaire seront peut-être efficaces.

o Administration postopératoire

Dans toute chirurgie à globe ouvert, compte tenu de la concomitance d'une incision perforante et d'un traitement corticoïde, l'administration d'un collyre antibiotique en postopératoire jusqu'à l'étanchéité de la cicatrice est recommandée, afin de réduire la charge bactérienne de la surface oculaire et d'éviter une infection résultant de la contamination intraoculaire postopératoire.

Aucune spécialité n'a fait la preuve de sa supériorité par rapport aux autres dans cette situation. Du fait de leur pouvoir sélectionnant plus important, la place des quinolones doit être limitée : il est rappelé que les fluoroquinolones topiques sont réservées au traitement curatif des infections oculaires sévères selon les recommandations de l'Afssaps de 2004 concernant les collyres et autres topiques antibiotiques dans les infections oculaires de surface [14].

- *Antibioprophylaxie sous-conjonctivale*

- Efficacité sur la flore conjonctivale

Dans une étude en double aveugle, Dallison *et al.* comparent un traitement par céfazoline sous-conjonctivale chez 17 patients à un traitement topique seul, respectivement acide fusidique chez 42 patients et chloramphénicol chez 21 patients. Le nombre de bactéries dans les culs-de-sacs et sur la ligne ciliaire est plus important dans le groupe traité par injections sous-conjonctivales [129].

- Efficacité sur la prévention de l'endophtalmie

Les antibiotiques sous-conjonctivaux sont utilisés depuis très longtemps, et de nombreuses études ont été publiées depuis 40 ans. Certaines de ces études très anciennes (1967 à 1979) font référence à la pénicilline G alors que plus de 90% des souches de staphylocoques sont actuellement résistantes à cet antibiotique.

Dans une étude portant sur 832 procédures consécutives, Chalkeley *et al.* montrent une incidence similaire chez les patients traités par pénicilline et streptomycine sous-conjonctivale (incidence 0,35%, n = 571) que chez les patients non traités (incidence 0,71%, n = 281). En revanche, le délai d'apparition de l'endophtalmie est significativement plus long chez les patients traités (10-12 jours, versus 1-3 jours) [130].

Récemment Lehman *et al.* ont publié une série de 19 endophtalmies chez des patients qui n'avaient pas reçu d'injection sous-conjonctivale d'antibiotique, et comparent ce groupe rétrospectivement à une série de 90 patients dont 43 avaient reçu une injection. Dans cette étude, le nombre de patients semble trop petit pour tirer des conclusions [115].

Dans une série multicentrique allemande regroupant 340 633 interventions dans 311 centres, Schmitz *et al.* montrent moins d'endophtalmies dans le groupe traité, mais de façon non significative, avec de plus des biais méthodologiques reconnus par les auteurs eux-mêmes [32].

Dans une série prospective, Kolker *et al.* montrent une incidence de 1 infection sur 494 patients traités par injections sous-conjonctivales de pénicilline G et streptomycine contre 7 infections sur 480 patients non traités [131].

Un groupe de chirurgiens pakistanais a revu rétrospectivement 77 000 dossiers de patients, avec des traitements variés donnant les incidences suivantes :

- antibiotiques topiques seuls (0,45%, n = 3 798) ;
- antibiotiques topiques et oraux (0,40%, n = 40 676) ;
- antibiotiques topiques et framycétine orale (0,39%, n = 4 112) ;
- antibiotiques topiques et chloramphénicol (0,56%, n = 4 112) ;
- antibiotiques topiques et pénicilline (0,37%, n = 2 154) ;
- antibiotiques topiques et gentamicine (0,76%, n = 2 154).

Cette étude montre que les antibiotiques topiques seuls n'ont pas moins d'efficacité qu'associés à une antibioprophylaxie orale ou sous-conjonctivale [132].

Dans une étude plus rigoureuse, les mêmes auteurs rapportent au contraire chez 6 618 patients un taux d'endophtalmies moins important ($p < 0,05$) dans le groupe traité par pénicilline G sous-conjonctivale et chloramphénicol/sulfadimidine topique que dans le groupe traité par antibiotiques topiques seuls [133].

Une autre étude, rétrospective, publiée en 2000 par Colleaux *et al.*, montre une diminution significative du nombre d'endophtalmies chez les patients traités par antibiotiques sous-conjonctivaux (gentamicine ou gentamicine/céfazoline) : 1 endophtalmie chez 8 856 patients traités contre 9 chez 5 030 patients non traités ($p = 0,009$) [134].

Une étude cas-témoin (205 cas et 820 témoins) a récemment mis en évidence une diminution par deux du risque d'endophtalmie suivant la chirurgie de la cataracte après injection sous-conjonctivale

d'antibiotique, le plus souvent la gentamicine [135]. Cette étude rétrospective ne permet pas de définir si la baisse d'incidence n'est pas liée en fait à un ensemble de précautions d'hygiène.

- Risques potentiels de l'injection sous-conjonctivale

L'injection sous-conjonctivale n'est pas dénuée de risques. Outre les hémorragies sous-conjonctivales, des cas d'atteinte toxique de la cornée ou de la macula ont été rapportés après injection sous-conjonctivale d'aminosides [136].

3.3.1.2. Antibioprophylaxie générale per os ou IV

Aucune étude n'a évalué l'efficacité de l'antibioprophylaxie par voie générale dans la prévention de l'endophtalmie postopératoire, même si certains antibiotiques ont une pénétration intraoculaire significative après administration systémique. En revanche, le risque d'augmenter la pression de sélection de mutants résistants est élevé par voie systémique. Compte tenu du rapport bénéfice-risque incertain, l'usage de l'antibioprophylaxie systémique est réservé aux cas avec facteur de risque (cf. 1.2.3.).

L'administration orale est suffisante pour une antibioprophylaxie programmée par fluoroquinolone. La voie intraveineuse peut être utilisée de façon impromptue en cas de complication peropératoire, ainsi qu'en cas de traumatisme à globe ouvert.

Lorsqu'une antibioprophylaxie générale est indiquée, elle doit être réalisée avec des antibiotiques possédant une bonne cinétique intraoculaire, un spectre adapté aux micro-organismes les plus fréquents, et une administration facile. La voie orale présente l'avantage de donner un pic de concentration intraoculaire large ; de ce fait, les chances d'avoir une concentration efficace au moment de l'incision sont plus grandes. Une fluoroquinolone administrée par voie orale représente le meilleur compromis. Une prise de 500 mg de lévofloxacine 16 h à 12 h, et 4 h à 2 h avant la chirurgie permet d'atteindre des concentrations dans le vitré supérieures aux CMI des micro-organismes en cause dans les endophtalmies [91-94].

Il est à noter que les fluoroquinolones sont susceptibles d'entraîner notamment des ruptures tendineuses (rupture du tendon d'Achille, surtout chez la personne âgée ou sous corticoïdes), des allergies et une photosensibilité. De plus, la moxifloxacine pouvant entraîner certains troubles du rythme cardiaque (torsades de pointe), elle est notamment contre-indiquée en cas d'espace QT allongé.

3.3.2. Antibioprophylaxie selon l'acte chirurgical

3.3.2.1. Chirurgie de la cataracte

Il est rappelé que la Haute Autorité de Santé a publié en juillet 2010 un rapport d'évaluation sur les conditions de réalisation de la chirurgie de la cataracte (http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/rapport_chirurgie_cataracte.pdf).

- *Antibioprophylaxie intraoculaire*

Il n'existe pas de médicaments antibiotiques indiqués (AMM) ou adaptés par leur présentation à l'antibioprophylaxie par injection intraoculaire. Néanmoins, deux molécules ont récemment montré leur efficacité en injection intracaméculaire : le céfuroxime (1 mg / 0,1 mL) [3] et la céfazoline (1 mg / 0,1 mL) [87, 138] en fin d'intervention de chirurgie de la cataracte.

- Céfazoline

L'injection intra-caméculaire de céfazoline (1 mg/0,1 mL) en fin d'intervention de la cataracte a réduit l'incidence de l'endophtalmie par rapport à un groupe historique [87]. Cette efficacité a été confirmée dans une étude prospective monocentrique portant sur 18 579 patients. Avant introduction de la prophylaxie par injection de céfazoline, les auteurs rapportent 25 endophtalmies sur 5 930 chirurgies soit une incidence de 0.422% (95% CI, 0.279%-0.613%). Après introduction de la prophylaxie par

injection de céfazoline, l'incidence est de 6 endophtalmies sur 12 649 chirurgies, soit une incidence de 0.047% (95% CI, 0.019%-0.099%). Lorsque l'on considère les cas d'endophtalmies prouvés bactériologiquement, l'incidence passe de 0.388% (95% CI : 0.252%-0.572%) avant la prophylaxie, à 0.032% (95% CI, 0.010%-0.076%) après introduction de la prophylaxie ($p < 0.0000001$), ce qui représente un risque relatif de la première période par rapport à la deuxième de 8.89 (95% CI, 3.65-21.65) [138].

Compte tenu de l'expérience clinique plus limitée de la céfazoline par rapport au céfuroxime, cet antibiotique n'est pas retenu dans ces recommandations.

- Céfuroxime

En Suède, l'injection intra-caméculaire de céfuroxime est utilisée dans la chirurgie de la cataracte, avant suture, depuis une dizaine d'années [114, 139]. Les données accumulées sur plus de 400.000 patients sur la base d'un registre (données à la fois prospectives et rétrospectives) en faveur de l'utilisation du céfuroxime en intracaméculaire [140] ont incité l'ESCRS à développer une étude prospective randomisée contre placebo multicentrique sur un grand nombre de patients : $n = 16\ 603$ (16 211 patients en intention de traiter) [47].

Il s'agit d'une étude randomisée selon un plan factoriel 2x2, utilisant le placebo de la lévofloxacine, sans placebo du céfuroxime en raison de la difficulté éthique de faire une injection intracaméculaire de placebo. Tous les patients ont reçu de la povidone iodée en préopératoire et de la lévofloxacine topique en postopératoire pendant 6 jours. Le traitement antibiotique en collyre périopératoire consistait en 1 goutte 1h avant la chirurgie, 1 goutte 30 minutes avant chirurgie, et 3 gouttes à 5 minutes d'intervalle immédiatement après la fin de l'acte opératoire.

Selon le protocole, tous les sujets randomisés sont revus au moins une fois après l'intervention, entre 3 et 6 semaines après celle-ci. Il est demandé aux centres participants de signaler l'ensemble des endophtalmies, y compris celles survenant jusqu'à 6 mois après l'intervention. Les critères d'évaluation sont les effectifs des endophtalmies postopératoires, rapportées et confirmées par coloration de Gram, culture bactériologique ou PCR.

Des analyses intérimaires ont été réalisées tous les 3 mois dans l'objectif d'identifier rapidement un éventuel effet délétère dans un des groupes, mais aussi, autant que possible, pour pouvoir tirer une conclusion précoce d'efficacité.

Les résultats montrent que la réduction du risque demeure statistiquement significative dans l'analyse multivariée.

Bien que cette étude comportent des biais méthodologiques (l'analyse des données manque de précision notamment sur le flux des patients et est en partie inadaptée : absence d'estimation de l'effet de chaque traitement séparément et de leur interaction, prise en compte inadaptée de l'effet centre), l'effet observé est suffisamment important pour qu'il constitue la base des recommandations concernant la prophylaxie des endophtalmies au décours de la chirurgie de la cataracte en 2011.

Dans cette étude, l'incidence de l'endophtalmie est diminuée d'un facteur 5 (Tableau 5), mais ce chiffre est probablement surestimé en raison des insuffisances méthodologiques identifiées précédemment. Cette étude n'a pas montré d'efficacité de la lévofloxacine topique périopératoire.

Tableau 5 : Résultats de l'étude ESCRS (ITT).

	Groupe A	Groupe B	Groupe C	Groupe D
Antibioprophylaxie	Pas de céfuroxime intracaméculaire Collyre de placebo en périopératoire	Céfuroxime intracaméculaire Collyre de placebo en périopératoire	Pas d'injection intracaméculaire Collyre de lévofloxacine en périopératoire	Céfuroxime intracaméculaire Collyre de lévofloxacine en périopératoire
Nombre de patients	4054	4056	4049	4052
Nombre total d'endophtalmies rapportées	14	3	10	2
Endophtalmies infectieuses prouvées	10	2	7	1

Ces résultats sont confortés par la pratique et d'autres études cliniques :

- une étude, rétrospective, réalisée au royaume uni sur 36 743 procédures, montre une réduction de l'incidence d'endophtalmie d'un facteur 3 après injection intracaméculaire de céfuroxime, comparée à une injection sous-conjonctivale de céfuroxime [141] ;
- de la même façon, une autre étude réalisée en Espagne montre une diminution de l'incidence de l'endophtalmie d'un facteur 13 chez les patients qui ont reçu une injection intra-oculaire de céfuroxime [142].

Il existe un risque d'allergie au céfuroxime, qui est plus important chez les patients présentant une allergie à la pénicilline [89]. Malgré le faible volume et le caractère très localisé de l'injection, il a été décrit une réaction anaphylactique quelques minutes après injection intracaméculaire de céfuroxime [114, 143, 144]. Mais Diez *et al* rapportent que parmi les patients allergiques à la pénicilline, 85% ne présentent pas d'allergie croisée au céfuroxime [145]. Il est à noter que dans cette situation, l'individualisation du groupe patients allergiques n'existerait quasiment plus en pratique clinique pour de nombreux opérateurs scandinaves. C'est pourquoi il semble raisonnable d'individualiser seulement les patients ayant une allergie authentifiée aux céphalosporines [146-154].

L'injection de 1 mg/0.1 mL de céfuroxime dans la chambre antérieure n'entraîne pas de problème de tolérance dans l'étude ESCRS [139]. *In vitro*, le céfuroxime ne présente pas de cytotoxicité pour l'endothélium cornéen après exposition de moins d'une heure, même après une concentration de 2.5% (25 mg/mL) [155].

Une autre étude montre que la cytotoxicité du céfuroxime pour les cellules endothéliales humaines débutaient à la concentration de 2.75 mg/mL [156]. Le volume de la chambre antérieure est de 0.2 mL à 0.35 mL. La concentration attendue de céfuroxime immédiatement après injection de 1 mg/0.1 mL est donc de 2.86 mg/mL à 5 mg/mL, ce qui correspond à une valeur supérieure à 2,75 mg/mL [156]. Cependant, suite à des erreurs de dilution, on a pu constater l'absence de toxicité : un rapport fait état de six patients qui ont reçu une dose de 3 mg/0.1 mL, établissant ainsi une concentration intracaméculaire entre 8.6 mg/mL et 15 mg/mL. Si l'on considère un turnover de 2 heures, ces patients ont passé entre 3 et 5 heures avec une concentration intracaméculaire de céfuroxime supérieure à 2.75 mg/mL. Dans cette étude, aucun effet secondaire n'a été détecté sur les tissus intra-oculaires [157].

En 2010, l'agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé a publié des recommandations concernant l'utilisation des antibiotiques administrés par voie intracaméculaire en prévention des endophtalmies dans le cadre de la chirurgie de la cataracte. Elle conclut que le céfuroxime réduit le risque d'endophtalmie post-opératoire avec un bon rapport bénéfice/risque. Il n'y a pas de données suffisamment robustes dans la littérature pour recommander l'usage d'autre antibiotique [158].

La mise en œuvre d'une antibioprophylaxie relève de la décision de l'équipe médicale en charge du geste opératoire (chirurgien et anesthésiste, voire chirurgien seul, en fonction de l'organisation de la structure de soins).

Pour cette antibioprofylaxie, deux antibiotiques ont été identifiés : céfuroxime en injection intra-camérulaire ou lévofloxacine par voie générale.

La stratégie proposée est motivée, non seulement par le respect du bon usage des antibactériens eu égard à la sécurité d'emploi des fluoroquinolones, mais également par le respect des contre-indications aux céphalosporines.

En ce sens,

- il importe d'épargner les fluoroquinolones vu leur profil de risques (effets indésirables notamment ruptures du tendon d'Achille, pression de sélection microbiologique), et à ce titre des créneaux ciblés d'utilisation de la lévofloxacine ont été déterminés ;
- il est indispensable de vérifier la véracité d'une allergie aux céphalosporines, qui constitue la contre-indication absolue au céfuroxime, afin de ne pas écarter inutilement son usage chez des patients rapportant une allergie non documentée ;
- la notion de patients à risque pouvant être difficile à gérer en pratique, notamment en cas de diabète, elle n'intervient pas dans la prescription de céfuroxime, contrairement à celle de lévofloxacine, en raison de leur profil de risque différent.

Par conséquent, l'Afssaps prend le parti de privilégier l'injection intra-camérulaire de céfuroxime, quel que soit le statut du patient vis-à-vis des facteurs de risque³ et en l'absence de contre-indication aux céphalosporines.

En cas de contre-indication aux céphalosporines, l'utilisation de lévofloxacine est recommandée chez les patients à risque.

Il est à noter que les recommandations de la SFAR sur l'antibioprofylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle présentent une stratégie qui n'est pas en contradiction avec ces recommandations. La SFAR insiste sur le fait qu'en cas de prescription de céfuroxime, aucune autre antibioprofylaxie ne doit être utilisée.

- *Antibioprofylaxie dans le liquide d'infusion*
 - Efficacité sur la contamination de l'humeur aqueuse

Plusieurs études sont disponibles sur l'effet de la supplémentation du liquide d'infusion en antibiotique sur la contamination de la chambre antérieure.

Beigi *et al.* montrent dans une série de 228 patients une baisse des contaminations de l'humeur aqueuse chez les patients recevant du BSS supplémenté en vancomycine 20 mg/L et gentamicine 8 mg/L (2,7% positive) par rapport aux patients recevant du BSS seul (20%) ($p < 0,0001$) [159].

Mendivil *et al.* montrent chez 400 patients une différence analogue ($p = 0,032$) entre les patients recevant une solution supplémentée en vancomycine (contamination 2%) et les patients recevant du BSS seul (11%) [160].

En revanche, Feys *et al.* ne notent aucune différence dans la contamination de la chambre antérieure entre 190 patients non traités et 182 patients traités par supplémentation du liquide d'infusion en vancomycine [161]. Egalement Ferro *et al.* ne montrent aucune différence, sur 120 patients, entre un groupe traité par vancomycine et gentamicine et un groupe non traité [162].

Gritz *et al.*, dans une étude expérimentale, montrent qu'un traitement minute en infusion sur différentes souches bactériennes a un effet limité sur la croissance bactérienne. En particulier, lorsqu'on met des souches de staphylocoques, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. viridans*, *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *P. acnes*, *Moraxella nonliquefaciens*, et *P. aeruginosa* en contact avec une solution de vancomycine 20 mg/L et gentamicine 8 mg/L, la plupart des souches ne sont pas détruites

³ Facteurs de risque :

- diabète, implantation d'un dispositif intraoculaire autre que pour la chirurgie de la cataracte, patient ayant déjà fait une endophtalmie postopératoire sur l'autre œil, patient monophthalme
- pour la chirurgie de la cataracte : extraction intracapsulaire, implantation secondaire

à l'exception de *P. aeruginosa* et *M. nonliquefaciens*, qui montrent une diminution du nombre de colonies après 30 min d'exposition [163].

Dans une revue de la littérature, Behrens-Baumann et Kramer reprennent trois études qui montrent que l'addition d'un antibiotique dans le liquide d'infusion ne modifie pas significativement la contamination de la chambre antérieure en fin d'intervention (cf. Tableau 6) [164].

Tableau 6 : Contamination de la chambre antérieure en fin de phacoémulsification après supplémentation du liquide d'infusion en antibiotique. Résumé de 3 études rapporté par Behrens-Baumann et Kramer [164]

Agent	Contamination avec antibiotique	Contamination sans antibiotique	p
imipénème	4/20	13/40	0,4
vancomycine	3/60	7/60	0,18
gentamicine	2/604	1/552	0,61

- Efficacité sur la prévention de l'endophtalmie

Peyman *et al.* montrent une diminution d'incidence de l'endophtalmie de 3,6% chez 400 patients non traités, à 0,37% chez 1 626 patients traités par gentamicine peropératoire [165]. Cependant il n'y a dans cette étude ni randomisation, ni analyse statistique.

Gills a ensuite publié une série de 12 000 patients opérés avec supplémentation de la solution d'infusion en gentamicine, sans aucune endophtalmie, mais sans groupe contrôle [166].

Dans une étude allemande, la supplémentation en antibiotiques diminue également le nombre d'endophtalmies, mais avec des biais d'étude importants [32].

Par ailleurs, certains auteurs ont fait part de leur inquiétude sur des risques de surdosage, en particulier avec risque d'infarctus maculaire à la gentamicine, et recommandent d'éviter les aminosides dans cette indication [40].

- *Antibioprophylaxie générale per os ou IV*

L'antibioprophylaxie générale est recommandée uniquement en cas de facteur de risque infectieux (cf. 1.2.3.). Dans ces cas, une prise de 500 mg de lévofloxacine, respectivement 16 h à 12 h, et 4 h à 2 h avant l'intervention, est alors recommandée.

La voie intraveineuse peut être utilisée de façon imprévue en cas de complication peropératoire.

- *Antibioprophylaxie générale après rupture capsulaire*

Il n'y a pas de données sur l'innocuité et l'efficacité de l'injection intracamerulaire de céfuroxime en cas de rupture capsulaire.

En cas de rupture capsulaire, si le patient n'a pas reçu d'antibiotique par voie générale en préopératoire, une antibioprophylaxie IV peut être prescrite si le chirurgien l'estime nécessaire en fonction des circonstances opératoires. La lévofloxacine présente le meilleur compromis dans cette indication.

3.3.2.2. Autres chirurgies à globe ouvert

Il n'y a pas de données sur l'innocuité et l'efficacité de l'injection intracamerulaire de céfuroxime dans les autres chirurgies à globe ouvert.

Lors d'une chirurgie à globe ouvert (chirurgie du glaucome, vitrectomie, kératoplastie), une antibioprophylaxie générale est recommandée uniquement en cas de facteur de risque infectieux (cf. 1.2.3.). Dans ces cas, une prise de 500 mg de lévofloxacine, respectivement 16 h à 12 h, et 4 h à 2 h avant l'intervention, est alors recommandée.

3.3.2.3. Chirurgie réfractive cornéenne

Les micro-organismes trouvés dans les infections post-chirurgie réfractive sont très divers. Les règles habituelles d'hygiène doivent être respectées, en particulier la désinfection de surface (povidone iodée).

En cas de LASIK, la povidone iodée n'est pas indiquée en raison des problèmes potentiels d'adhérence du capot cornéen. Dans ce cas il est recommandé de prescrire un antibiotique topique à large spectre en préopératoire, non toxique pour l'épithélium cornéen.

3.3.2.4. Chirurgie réfractive par implant intraoculaire

L'implantation de dispositifs relarguant des agents thérapeutiques présente un risque accru d'endophtalmie. L'attitude à suivre est celle recommandée pour toute chirurgie à globe ouvert (cf. 3.3.2.2).

3.3.2.5. Injection intra vitrénne

L'injection intra vitrénne (IVT) d'un agent thérapeutique peut se compliquer d'endophtalmie. Il est recommandé d'appliquer les mêmes mesures strictes de préparation du site d'injection que pour la préparation du site opératoire de toute chirurgie à globe ouvert (cf Mise au point Afssaps 2011: Bonnes pratiques d'injection intravitrénne). La procédure décrite dans le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) de certaines spécialités injectées en IVT comprend l'administration d'une antibiothérapie topique, malgré l'absence de preuve scientifique établie de son efficacité [167]. Il convient cependant de se référer à l'AMM du produit injecté concernant la mise en œuvre d'une antibioprofylaxie topique.

Sur 2009 patients, les études DRCR et SCORE ne déplorent qu'un seul cas d'endophtalmie après injection de triamcinolone dans la rétinopathie diabétique (1378 injections) et dans les suites d'occlusion veineuse (631 injections), alors qu'aucune antibioprofylaxie n'avait été prescrite [10]. En pratique, le nombre de cas d'endophtalmie après IVT peut être considéré comme sous-évalué par les systèmes déclaratifs actuellement en vigueur. Aussi, il est rappelé que tout professionnel de santé doit déclarer les cas d'endophtalmie survenus après IVT auprès des instances compétentes.

En cas d'IVT, une antibioprofylaxie par voie générale n'est pas indiquée.

3.3.2.6. Ponction diagnostique de chambre antérieure

Le risque de contamination est très faible et aucune antibioprofylaxie n'est recommandée.

3.3.2.7. Chirurgie à globe fermé

Le risque d'endophtalmie après chirurgie à globe fermé sans complications (strabisme, chirurgie de l'orbite, des paupières ou des voies lacrymales, chirurgie de la conjonctive) est quasi-nul. Aucune antibioprofylaxie préopératoire n'est justifiée.

3.3.2.8. Ponction de liquide sous-rétinien lors de la chirurgie du décollement de rétine ab externo

Les risques d'endophtalmie après ponction de liquide sous-rétinien sont très faibles et ne justifient pas une antibioprofylaxie.

3.3.2.9. Traumatisme à globe ouvert

Dans une série rétrospective, au Népal, parmi 442 patients avec une abrasion cornéenne, 424 (96%) ont guéri sans infection. Parmi 284 patients qui ont reçu un traitement antibiotique topique (chloramphénicol 1%), aucun n'a développé d'infection lorsque le traitement est débuté moins de 18 h après le traumatisme [168].

Dans une étude contrôlée et randomisée, Narang *et al.* divisent 62 patients avec globe ouvert en un groupe traité (32 yeux, vancomycine 1 mg et ceftazidime 2,25 mg intravitréens) et un groupe non traité (38 yeux). Tous les patients reçoivent également de la ciprofloxacine intraveineuse, et l'incidence de l'endophtalmie est plus importante dans le groupe non traité (7 yeux, soit 18,42%) que dans le groupe traité (2 yeux, soit 6,25%), mais la différence n'est pas significative [49].

Dans une autre étude randomisée de 60 patients, Soheilian *et al.* traitent par association 40 µg gentamicine et 45 µg de clindamicine intravitréens la moitié des patients, alors que l'autre moitié reçoit une injection de BSS seul. Quatre endophtalmies sont déplorées, toutes dans le groupe non traité, mais cette différence n'est pas significative ($p = 0,11\%$) [50].

En présence d'un traumatisme à globe ouvert, une antibioprofylaxie générale initiale est justifiée par voie veineuse. Elle doit être prescrite immédiatement et poursuivie pendant 24 h, voire plus si nécessaire en fonction de l'évolution clinique. L'attitude est la même en l'absence ou en présence d'un corps étranger intraoculaire. Actuellement, la lévofloxacine paraît être une solution satisfaisante, compte tenu de ses caractéristiques pharmacocinétiques/pharmacodynamiques.

En cas de plaie manifestement très souillée, une injection intravitréenne en fin d'intervention doit être envisagée [49, 50, 169]. Par accord professionnel, cette antibiothérapie associe la vancomycine à la ceftazidine ou à l'amikacine.

BIBLIOGRAPHIE

1. Salvanet-Bouccara, A., et al., [*Bacterial endophthalmitis. Ophthalmological results of a national multicenter prospective survey*]. J Fr Ophtalmol, 1992. 15(12): p. 669-78.
2. Morel, C., et al., *Postoperative endophthalmitis: 2000-2002 Results in the XV-XX national ophthalmologic hospital*. J Fr Ophtalmol, 2005. 28(2): p. 151-156.
3. ESCRS endophthalmitis study group. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis following cataract surgery: results of the ESCRS multicenter study and identification of risk factors. J Cataract Refract Surg 2007, 33: p 978-88
4. West, E.S., et al., *The incidence of endophthalmitis after cataract surgery among the U.S. Medicare population increased between 1994 and 2001*. Ophthalmology, 2005. 112(8): p. 1388-94.
5. Hammoudi, D.S., M. Abdoell, and D.T. Wong, *Patterns of perioperative prophylaxis for cataract surgery in Canada*. Can J Ophthalmol, 2007. 42(5): p. 681-8.
6. Eifrig, C.W., et al., *Acute-onset postoperative endophthalmitis: review of incidence and visual outcomes (1995-2001)*. Ophthalmic Surg Lasers, 2002. 33(5): p. 373-8.
7. Soriano, E.S. and M. Nishi, *Endophthalmitis: incidence and prevention*. Curr Opin Ophthalmol, 2005. 16(1): p. 65-70.
8. D'Amico, D.J., et al., *Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials*. Ophthalmology, 2006. 113(6): p. 1001.e1-6.
9. Heier, J.S., et al., *Ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a phase I/II multicenter, controlled, multidose study*. Ophthalmology, 2006. 113(4): p. 642.e1-4.
10. Bhavsar, A.R., M.S. Ip, and A.R. Glassman, *The risk of endophthalmitis following intravitreal triamcinolone injection in the DRCRnet and SCORE clinical trials*. Am J Ophthalmol, 2007. 144(3): p. 454-6.
11. Gupta, A., et al., *Microbial cultures in open globe injuries in southern India*. Clin Experiment Ophthalmol, 2007. 35(5): p. 432-8.
12. Starr, M.B. and J.M. Lally, *Antimicrobial prophylaxis for ophthalmic surgery*. Survey of Ophthalmology, 1995. 39(6): p. 485-501.
13. Gaynor, B.D., et al., *Topical ocular antibiotics induce bacterial resistance at extraocular sites*. Br J Ophthalmol, 2005. 89: p. 1097-1099.
14. *Collyres et autres topiques antibiotiques dans les infections oculaires de surface*. 2004: AFSSAPS.
15. Meredith, T.A., *Prevention of postoperative infection*. Arch Ophthalmol, 1991. 109(7): p. 944-5.
16. MMWR, *Interim Guidelines for prevention and control of staphylococcal infection associated with reduced susceptibility to vancomycin*. Morbidity and Mortality Weekly Report, 1997. 46: p. 626-636.
17. Knauf, H.P., et al., *Susceptibility of corneal and conjunctival pathogens to ciprofloxacin*. Cornea, 1996. 15(1): p. 66-71.
18. Goldstein, M.H., R.P. Kowalski, and Y.J. Gordon, *Emerging fluoroquinolone resistance in bacterial keratitis: a 5-year review*. Ophthalmology, 1999. 106(7): p. 1313-8.
19. Kunitomo, D.Y., et al., *In vitro susceptibility of bacterial keratitis pathogens to ciprofloxacin. Emerging resistance*. Ophthalmology, 1999. 106(1): p. 80-5.
20. Alexandrakis, G., E.C. Alfonso, and D. Miller, *Shifting trends in bacterial keratitis in south Florida and emerging resistance to fluoroquinolones*. Ophthalmology, 2000. 107(8): p. 1497-502.
21. Tuft, S.J. and M. Matheson, *In vitro antibiotic resistance in bacterial keratitis in London*. Br J Ophthalmol, 2000. 84(7): p. 687-91.

22. Bourcier, T., et al., *Bacterial keratitis: predisposing factors, clinical and microbiological review of 300 cases*. Br J Ophthalmol, 2003. 87(7): p. 834-8.
23. Recchia, F.M., et al., *Changing trends in the microbiologic aspects of postcataract endophthalmitis*. Arch Ophthalmol, 2005. 123(3): p. 341-6.
24. Miller, D., et al., *In vitro fluoroquinolone resistance in staphylococcal endophthalmitis isolates*. Arch Ophthalmol, 2006. 124(4): p. 479-83.
25. May, L., V.B. Navarro, and J.D. Gottsch, *First do not harm: routine use of aminoflycosides in the operating room*. Insight, 2000. 25: p. 77-80.
26. Gimbel, H.V., R. Sun, and B.M. DeBroff, *Prophylactic intracameral antibiotics during cataract surgery: the incidence of endophthalmitis and corneal endothelial cell loss*. Eur J Implant Ref Surg, 1994. 6: p. 280-285.
27. Norregaard, J.C., et al., *Risk of endophthalmitis after cataract extraction: results from the international cataract surgery outcomes study*. Br J Ophthalmol, 1997. 81: p. 102-106.
28. Phillips, W.B., 2nd and W.S. Tasman, *Postoperative endophthalmitis in association with diabetes mellitus*. Ophthalmology, 1994. 101(3): p. 508-18.
29. Kattan, H.M., et al., *Nosocomial endophthalmitis survey. Current incidence of infection after intraocular surgery*. Ophthalmology, 1991. 98(2): p. 227-38.
30. Kamalarajah, S., et al., *Presumed infectious endophthalmitis following cataract surgery in the UK: a case-control study of risk factors*. Eye, 2007. 21(5): p. 580-6.
31. Mary, J.C., et al., *[Results of a National survey on antibiotic prophylaxis and antisepsis in cataract surgery]*. J Fr Ophthalmol, 1998. 21(9): p. 627-35.
32. Schmitz, S., et al., *Endophthalmitis in cataract surgery: results of a german survey*. Ophthalmology, 1999. 106: p. 1869-1877.
33. Dinakaran, S. and D.A. Crome, *Prophylactic measures prevalent in the United Kingdom*. J Cataract Refract Surg, 2002. 28: p. 387-388.
34. Sekimoto, M., et al., *Practice variation in perioperative antibiotic use in Japan*. International journal for quality in health care, 2004. 16: p. 367-373.
35. Elder, M. and D. Leaming, *The New Zealand cataract and refractive surgery survey 2001*. Clin Experiment Ophthalmol, 2003. 31(2): p. 114-20.
36. Masket, S., *Preventing, diagnosing, and treating endophthalmitis*. Journal of Cataract and Refractive Surgery, 1998. 24(6): p. 725-726.
37. Morlet, N., B. Gatus, and M. Coroneo, *Patterns of peri-operative prophylaxis for cataract surgery: a survey of australian ophthalmologists*. Aust N Z J Ophthalmol, 1998. 26: p. 5-12.
38. Starr, M.B., *Prophylactic antibiotics for ophthalmic surgery*. Survey of ophthalmology,, 1983. 27: p. 353-373.
39. Liesegang, T.J., *Perioperative antibiotic prophylaxis*. Cornea, 1999. 18(4): p. 383-402.
40. Ciulla, T.A., M.B. Starr, and S. Masket, *Bacterial endophthalmitis prophylaxis for cataract surgery: An evidence-based update*. Ophthalmology, 2002. 109(1): p. 13-24.
41. Adenis, J.P., et al., *Ciprofloxacin ophthalmic solution versus rifamycin ophthalmic solution for the treatment of conjunctivitis and blepharitis*. Eur J Ophthalmol, 1995. 5(2): p. 82-7.
42. Martin, C., *Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle : principes généraux*, ed. SFAR. 2011.
43. ANAES. *Evaluation du traitement chirurgical de la cataracte de l'adulte*. 2000.
44. *Prévention des infections nosocomiales en ophtalmologie 2002*: CCLIN Ouest.

45. ESCRS. *ESCRS Guidelines on prevention, investigation and management of post-operative endophthalmitis*. 2005.
46. SIGN, *Antibiotic prophylaxis in surgery. A national clinical guideline*. July 2008.
47. *Prophylaxis of postoperative endophthalmitis following cataract surgery: results of the ESCRS multicenter study and identification of risk factors*. J Cataract Refract Surg, 2007. 33(6): p. 978-88.
48. Vardy, S.J. and G.E. Rose, *Prevention of cellulitis after open lacrimal surgery: a prospective study of three methods*. Ophthalmology, 2000. 107(2): p. 315-7.
49. Narang, S., et al., *Role of prophylactic intravitreal antibiotics in open globe injuries*. Indian Journal of Ophthalmology, 2003. 51(1): p. 39-44.
50. Soheilian, M., N. Rafati, and G.A. Peyman, *Prophylaxis of acute posttraumatic bacterial endophthalmitis with or without combined intraocular antibiotics: a prospective, double-masked randomized pilot study*. Int Ophthalmol, 2001. 24(6): p. 323-30.
51. Seal, D.V., et al., *ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery: Case for a European multicenter study*. J Cataract Refract Surg, 2006. 32(3): p. 396-406.
52. Locatcher-Khorazo, D. and E. Gutierrez, *Bacteriophage typing of Staphylococcus Aureus*. Arch Ophthalmol, 1960. 63: p. 774-787.
53. Speaker, M.G. and J.A. Menikoff, *Prophylaxis of endophthalmitis with topical povidone-iodine*. Ophthalmology, 1991. 98(12): p. 1769-1775.
1993. 24: p. 367-373.
55. Schlegel, L., et al., *[Retrospective study of the prevalence and sensitivity to antibiotics of bacteria isolated from ocular samplings]*. J Fr Ophtalmol, 1995. 18(4): p. 250-8.
56. Leong, J.K., et al., *Bacterial contamination of the anterior chamber during phacoemulsification cataract surgery*. J Cataract Refract Surg, 2002. 28(5): p. 826-33.
57. Prajna, N.V., et al., *Microbiological profile of anterior chamber aspirates following uncomplicated cataract surgery*. Indian J Ophthalmol, 1998. 46(4): p. 229-32.
58. Feys, J., et al., *[Bacteriological study of the intraocular fluid at the end of cataract surgery]*. J Fr Ophtalmol, 1993. 16(10): p. 501-5.
59. Oguz, H., et al., *Microbiologic analysis of aqueous humor in phacoemulsification*. Jpn J Ophthalmol, 1999. 43(3): p. 162-5.
60. Tervo, T., et al., *Prospective evaluation of external ocular microbial growth and aqueous humor contamination during cataract surgery*. J Cataract Refract Surg, 1999. 25(1): p. 65-71.
61. Beigi, B., et al., *Peroperative microbial contamination of anterior chamber aspirates during extracapsular cataract extraction and phacoemulsification*. Br J Ophthalmol, 1997. 81(11): p. 953-5.
62. Srinivasan, R., et al., *Bacterial contamination of anterior chamber during IOL surgery*. Indian J Ophthalmol, 1999. 47(3): p. 185-9.
63. Dickey, J.B., K.D. Thompson, and W.M. Jay, *Anterior chamber aspirate cultures after uncomplicated cataract surgery*. Am J Ophthalmol, 1991. 112(3): p. 278-82.
64. Srinivasan, R., et al., *Microbial contamination of the anterior chamber during phacoemulsification*. J Cataract Refract Surg, 2002. 28(12): p. 2173-6.
65. Feys, J., et al., *[Bacterial contamination: epidemiology in cataract surgery]*. J Fr Ophtalmol, 2003. 26(3): p. 255-8.
66. Feys, J., et al., *[Intraocular contamination during cataract surgery according to surgical technique and type of implant]*. J Fr Ophtalmol, 1999. 22(2): p. 213-4.
67. Koc, F., et al., *Does surgical technique influence cataract surgery contamination?* Eur J Ophthalmol, 2001. 11(1): p. 31-6.

68. Fisch, A., et al., *Epidemiology of infective endophthalmitis in France. The French Collaborative Study Group on Endophthalmitis*. Lancet, 1991. 338(8779): p. 1373-6.
69. Chaîne, G., et al. *conférence de consensus sur la chirurgie de la cataracte*. 1995. Paris.
70. Freitas, D., et al., *An outbreak of Mycobacterium chelonae infection after LASIK*. Ophthalmology, 2003. 110(2): p. 276-85.
71. Fulcher, S.F., et al., *Delayed-onset mycobacterial keratitis after LASIK*. Cornea, 2002. 21(6): p. 546-54.
72. Bharathi, M.J., et al., *In-vitro efficacy of antibacterials against bacterial isolates from corneal ulcers*. Indian J Ophthalmol, 2002. 50(2): p. 109-14.
73. John, T. and E. Velotta, *Nontuberculous (atypical) mycobacterial keratitis after LASIK: current status and clinical implications*. Cornea, 2005. 24(3): p. 245-55.
74. Chandra, N.S., et al., *Cluster of Mycobacterium chelonae keratitis cases following laser in-situ keratomileusis*. Am J Ophthalmol, 2001. 132(6): p. 819-30.
75. Periman, L.M., D.A. Harrison, and J. Kim, *Fungal keratitis after photorefractive keratectomy: delayed diagnosis and treatment in a co-managed setting*. J Refract Surg, 2003. 19(3): p. 364-6.
76. Kuo, I.C., et al., *Aspergillus fumigatus keratitis after laser in situ keratomileusis*. Cornea, 2001. 20(3): p. 342-4.
77. Laplace, O., et al., *Early bacterial keratitis after laser-assisted subepithelial keratectomy*. J Cataract Refract Surg, 2004. 30(12): p. 2638-40.
78. Ramirez, M., et al., *Pneumococcal keratitis at the flap interface after laser in situ keratomileusis*. J Cataract Refract Surg, 2002. 28(3): p. 550-2.
79. Munoz, G., et al., *Ulcerative keratitis caused by Serratia marcescens after laser in situ keratomileusis*. J Cataract Refract Surg, 2004. 30(2): p. 507-12.
80. Lindbohm, N., et al., *Acinetobacter and Staphylococcus aureus ulcerative keratitis after laser in situ keratomileusis treated with antibiotics and phototherapeutic keratectomy*. J Refract Surg, 2005. 21(4): p. 404-6.
81. Reviglio, V.E., et al., *Effect of topical fluoroquinolones on the expression of matrix metalloproteinases in the cornea*. BMC Ophthalmol, 2003. 3: p. 10.
82. Tran, T.P., et al., *[Post-traumatic endophthalmitis after penetrating injury in Vietnam: risk factors, microbiological aspect and visual outcome]*. Klin Monatsbl Augenheilkd, 2003. 220(7): p. 481-5.
83. Herman, D.C., G.B. Bartley, and R.C. Walker, *The treatment of animal bite injuries of the eye and ocular adnexa*. Ophthal Plast Reconstr Surg, 1987. 3(4): p. 237-41.
84. Feist, R.M., et al., *Penetrating ocular injury from contaminated eating utensils*. Arch Ophthalmol, 1991. 109(1): p. 63-6.
85. Kelly, L.D. and L.P. Steahly, *Successful prophylaxis of Clostridium perfringens endophthalmitis*. Arch Ophthalmol, 1991. 109(9): p. 1199.
86. Thompson, W.S., et al., *Endophthalmitis after penetrating trauma. Risk factors and visual acuity outcomes*. Ophthalmology, 1995. 102(11): p. 1696-701.
87. Romero, P., et al., *Intracameral cefazolin as prophylaxis against endophthalmitis in cataract surgery*. J Cataract Refract Surg, 2006. 32(3): p. 438-41.
88. Liu, D.T., et al., *Severe anaphylactic reaction after intracameral antibiotic administration during cataract surgery*. J Cataract Refract Surg, 2006. 32(2): p. 188; author reply 188.
89. Villada, J.R., et al., *Severe anaphylactic reaction after intracameral antibiotic administration during cataract surgery*. J Cataract Refract Surg, 2005. 31(3): p. 620-1.
90. Fiscella, R.G., et al., *Aqueous and vitreous penetration of levofloxacin after oral administration*. Ophthalmology, 1999. 106(12): p. 2286-90.

91. Pea, F., et al., *Levofloxacin disposition over time in aqueous humor of patients undergoing cataract surgery*. Antimicrob Agents Chemother, 2005. 49(6): p. 2554-7.
92. Kampougeris, G., et al., *Penetration of moxifloxacin into the human aqueous humour after oral administration*. Br J Ophthalmol, 2005. 89(5): p. 628-31.
93. Hariprasad, S.M., et al., *Vitreous and aqueous penetration of orally administered moxifloxacin in humans*. Arch Ophthalmol, 2006. 124(2): p. 178-82.
94. Fiscella, R.G., et al., *Aqueous and vitreous penetration of levofloxacin after oral administration*. Ophthalmology, 1999. 106(12): p. 2286-2290.
95. Vedantham, V., et al., *Vitreous and aqueous penetration of orally administered moxifloxacin in humans*. Eye, 2006. 20(11): p. 1273-8.
96. Herbert, E.N., et al., *Vitreous penetration of levofloxacin in the uninflamed phakic human eye*. Br J Ophthalmol, 2002. 86(4): p. 387-9.
97. Keren, G., et al., *The intravitreal penetration of orally administered ciprofloxacin in humans*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1991. 32(8): p. 2388-92.
98. el Baba, F.Z., et al., *Intravitreal penetration of oral ciprofloxacin in humans*. Ophthalmology, 1992. 99(4): p. 483-6.
99. Cekic, O., et al., *Human aqueous and vitreous humour levels of ciprofloxacin following oral and topical administration*. Eye, 1999. 13 (Pt 4): p. 555-8.
100. Cekic, O., et al., *Subretinal fluid levels of topical, oral, and combined administered ciprofloxacin in humans*. Br J Ophthalmol, 2000. 84(9): p. 1061-3.
101. Morlet, N., et al., *Pharmacokinetics of ciprofloxacin in the human eye: a clinical study and population pharmacokinetic analysis*. Antimicrob Agents Chemother, 2000. 44(6): p. 1674-9.
102. Oncel, M. and G.A. Peyman, *Intravitreal penetration of oral pefloxacin in humans*. Int Ophthalmol, 1993. 17(4): p. 217-22.
103. Cekic, O., et al., *Penetration of ofloxacin in human aqueous and vitreous humors following oral and topical administration*. Retina, 1998. 18(6): p. 521-5.
104. Garcia-Saenz, M.C., et al., *Human aqueous humor levels of oral ciprofloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin*. Journal of cataract and refractive surgery, 2001. 27(12): p. 1969-1974.
105. Hanioglu-Kargi, S., et al., *The penetration of ofloxacin into human aqueous humor given by various routes*. Eur J Ophthalmol, 1998. 8(1): p. 33-6.
106. Ghazi-Nouri, S.M., *Penetration of topical ciprofloxacin into the aqueous*. J Cataract Refract Surg, 2003. 29(11): p. 2043-4; author reply 2043-4.
107. Verbraeken, H., et al., *Penetration of gentamicin and ofloxacin in human vitreous after systemic administration*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1996. 234 Suppl 1: p. S59-65.
108. Lesk, M.R., et al., *The penetration of oral ciprofloxacin into the aqueous humor, vitreous, and subretinal fluid of humans*. Am J Ophthalmol, 1993. 115(5): p. 623-8.
109. Healy, D.P., et al., *Concentrations of levofloxacin, ofloxacin, and ciprofloxacin in human corneal stromal tissue and aqueous humor after topical administration*. Cornea, 2004. 23(3): p. 255-63.
110. Alfaro, D.V., et al., *Systemic antibiotic prophylaxis in penetrating ocular injuries. An experimental study*. Retina, 1992. 12(3 Suppl): p. S3-6.
111. Alfaro, D.V., et al., *Intravenous cefazolin in penetrating eye injuries. Treatment of experimental posttraumatic endophthalmitis*. Retina, 1993. 13(4): p. 331-4.
112. Schech, J.M., et al., *Intravenous gentamicin and ceftazidime in penetrating ocular trauma: a swine model*. Retina, 1997. 17(1): p. 28-32.

113. Yoshizumi, M.O., M.J. Leinwand, and J. Kim, *Topical and intravenous gentamicin in traumatically lacerated eyes*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1992. 230(2): p. 175-7.
114. Montan, P.G., et al., *Prophylactic intracameral cefuroxime. Efficacy in preventing endophthalmitis after cataract surgery*. J Cataract Refract Surg, 2002. 28(6): p. 977-81.
115. Lehmann, O.J., et al., *Association between nonadministration of subconjunctival cefuroxime and postoperative endophthalmitis*. Journal of Cataract and Refractive Surgery, 1997. 23(6): p. 889-893.
116. Kodjikian, L., et al., *In vitro influence of vancomycin on adhesion of a Staphylococcus epidermidis strain encoding intercellular adhesion locus ica to intraocular lenses*. J Cataract Refract Surg, 2005. 31(5): p. 1050-8.
117. Chisari, G., et al., *Presurgical antimicrobial prophylaxis: effect on ocular flora in healthy patients*. Int J Clin Pharmacol Ther, 2004. 42(1): p. 35-8.
118. Gray, T.B., et al., *Fusidic acid prophylaxis before cataract surgery: patient self-administration*. Aust N Z J Ophthalmol, 1993. 21: p. 99-103.
119. Bialasiewicz, A.A. and R. Welt, *Präoperative microbiologische Diagnostik vor elektiven intraokularen Einfrüngen und Infektionsprophylaxe mit Tobramycin-Augentropfen. Ergebnisse einer multizentrischen Studie*. Klin Monatsbl Augenheilkd, 1991. 198: p. 87-93.
120. Isenberg, S.J., et al., *Chemical preparation of the eye in ophthalmic surgery. IV. Comparison of povidone-iodine on the conjunctiva with a prophylactic antibiotic*. Arch Ophthalmol, 1985. 103: p. 1340-1342.
121. Apt, L., et al., *Outpatient topical use of povidone iodine in preparing the eye for surgery*. Ophthalmology, 1989. 1989;96:289-292.
122. Maeck, C.R., C. Eckardt, and C. Holler, *[Bacteriocidal effect of preoperative use of gentamicin in comparison with PVP-iodine solution]*. Fortschr Ophthalmol, 1991. 88(6): p. 848-51.
123. Ta, C.N., et al., *Prospective randomized comparison of 3-day versus 1-hour preoperative ofloxacin prophylaxis for cataract surgery*. Ophthalmology, 2002. 109(11): p. 2036-2040.
124. Mistlberger, A., et al., *Anterior chamber contamination during cataract surgery with intraocular lens implantation*. J Cataract Refract Surg, 1997. 23(7): p. 1064-9.
125. Chitkara, D.K., T.D. Manners, and F. Chapman, *Lack of effect of preoperative norfloxacin on bacterial contamination of anterior chamber aspirates after cataract surgery*. Br J Ophthalmol, 1994. 78: p. 772-774.
126. Gelfand, Y.A., et al., *Lack of effect of prophylactic gentamicin treatment on intraocular and extraocular fluid cultures after pars plana vitrectomy*. Ophthalmic Surgery and Lasers, 1998. 29(6): p. 497-501.
127. Allen, H.F. and A.B. Mangiaracine, *Bacterial endophthalmitis after cataract extraction*. Arch Ophthalmol, 1974. 72: p. 454-462.
128. Jensen, M.K., et al., *A retrospective study of endophthalmitis rates comparing quinolone antibiotics*. Am J Ophthalmol, 2005. 139: p. 141-148.
129. Dallison, I.W., et al., *Topical antibiotic prophylaxis for cataract surgery: a controlled trial of fusidic acid and chloramphenicol*. Aust N Z J Ophthalmol, 1989. 17(3): p. 289-93.
130. Chalkley, T.H.F. and D. Shock, *An evaluation of prophylactic subconjunctival antibiotic injection in cataract surgery*. Am J Ophthalmol, 1967. 64: p. 1084-1087.
131. Kolker, A.E., M.I. Freeman, and T.H. Pettit, *Prophylactic antibiotics and postoperative endophthalmitis*. Am J Ophthalmol, 1967. 63: p. 434-439.
132. Christy, N.E. and P. Lall, *Postoperative endophthalmitis following cataract surgery. Effects of subconjunctival antibiotics and other factors*. Arch Ophthalmol, 1973: p. 361-366.
133. Christy, N.E. and A. Sommer, *Antibiotic prophylaxis of postoperative endophthalmitis*. Ann ophthalmol, 1979. 11: p. 1261-1265.

134. Colleaux, K.M. and W.K. Hamilton, *Effect of prophylactic antibiotics and incision type on the incidence of endophthalmitis after cataract surgery*. Can J Ophthalmol, 2000. 35(7): p. 373-8.
135. Ng, J.Q., et al., *Management and outcomes of postoperative endophthalmitis since the endophthalmitis vitrectomy study: The Endophthalmitis Population Study of Western Australia (EPSWA)'s fifth report*. Ophthalmology, 2005. 112(7): p. 1199-1207.
136. McMillan, J.J. and M.D. Mead, *Prophylactic subconjunctival antibiotics after cataract extraction - Evaluation of their desirability and efficacy*. International Ophthalmology Clinics, 1994. 34(3): p. 43-49.
137. Mather, R., et al., *Fourth generation fluoroquinolones: new weapons in the arsenal of ophthalmic antibiotics*. Am J Ophthalmol, 2002. 133(4): p. 463-6.
138. Garat, M., et al., *Prophylactic intracameral cefazolin after cataract surgery: endophthalmitis risk reduction and safety results in a 6-year study*. J Cataract Refract Surg, 2009. 35(4): p. 637-42.
139. Montan, P.G., et al., *Prophylactic intracameral cefuroxime. Evaluation of safety and kinetics in cataract surgery*. J Cataract Refract Surg, 2002. 28(6): p. 982-7.
140. Lundstrom, M., et al., *[Reduced incidence of endophthalmitis following cataract extraction. National registration has found the risk factors]*. Lakartidningen, 2006. 103(39): p. 2868-70.
141. Yu-Wai-Man, P., et al., *Efficacy of intracameral and subconjunctival cefuroxime in preventing endophthalmitis after cataract surgery*. J Cataract Refract Surg, 2008. 34(3): p. 447-51.
142. Garcia-Saenz, M.C., et al., *Effectiveness of intracameral cefuroxime in preventing endophthalmitis after cataract surgery Ten-year comparative study*. J Cataract Refract Surg. 36(2): p. 203-7.
143. Romano, A., et al., *Immediate allergic reactions to cephalosporins: cross-reactivity and selective responses*. J Allergy Clin Immunol, 2000. 106(6): p. 1177-83.
144. Romano, A., et al., *Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins*. Ann Intern Med, 2004. 141(1): p. 16-22.
145. Diez, M.R., et al., *[Prophylaxis of postoperative endophthalmitis with intracameral cefuroxime: a five years' experience]*. Arch Soc Esp Oftalmol, 2009. 84(2): p. 85-9.
146. Messaad, D., et al., *Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction*. Ann Intern Med, 2004. 140(12): p. 1001-6.
147. Salkind, A.R., P.G. Cuddy, and J.W. Foxworth, *The rational clinical examination. Is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy*. Jama, 2001. 285(19): p. 2498-505.
148. Demoly, P. and A. Romano, *Update on beta-lactam allergy diagnosis*. Curr Allergy Asthma Rep, 2005. 5(1): p. 9-14.
149. Romano, A., et al., *Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics*. Allergy, 2004. 59(11): p. 1153-60.
150. Torres, M.J., et al., *Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics*. Allergy, 2003. 58(10): p. 961-72.
151. Vervloet, D., J. Birnbaum, and M. Pradal, *Allergie médicamenteuse*, in *Traité d'Allergologie*, D. Vervloet and A. Magnan, Editors. 2003, Flammarion Médecines-Sciences: Paris.
152. Kelkar, P.S. and J.T. Li, *Cephalosporin allergy*. N Engl J Med, 2001. 345(11): p. 804-9.
153. Pegler, S. and B. Healy, *In patients allergic to penicillin, consider second and third generation cephalosporins for life threatening infections*. Bmj, 2007. 335(7627): p. 991.
154. Robinson, J.L., T. Hameed, and S. Carr, *Practical aspects of choosing an antibiotic for patients with a reported allergy to an antibiotic*. Clin Infect Dis, 2002. 35(1): p. 26-31.
155. Lanbeck, P. and O. Paulsen, *Short-term effects of four antibiotics on DNA synthesis in endothelial cells*. Pharmacol Toxicol, 2001. 88(4): p. 204-8.

156. Yoeruek, E., et al., *Comparison of in vitro safety profiles of vancomycin and cefuroxime on human corneal endothelial cells for intracameral use*. J Cataract Refract Surg, 2008. 34(12): p. 2139-45.
157. Sakarya, Y. and R. Sakarya, *Cefuroxime dilution error*. Eur J Ophthalmol. 20(2): p. 460-1.
158. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. *Intracameral antibiotics for the prevention of endophthalmitis post-cataract surgery : review of clinical and cost-effectiveness and guidelines*, octobre 2010.
159. Beigi, B., et al., *The effect of intracameral, pre-operative antibiotics on microbial contamination of anterior chamber aspirates during phacoemulsification*. Eye, 1998. 12(3 A): p. 390-394.
160. Mendivil, A. and M.P. Mendivil, *The effect of topical povidone-iodine, intraocular vancomycin, or both on aqueous humor cultures at the time of cataract surgery*. American Journal of Ophthalmology, 2001. 131(3): p. 293-300.
161. Feys, J., et al., *Vancomycin prophylaxis and intraocular contamination during cataract surgery*. J Cataract Refract Surg, 1997. 23: p. 894-897.
162. Ferro, J.F., M. de-Pablos, and M.J. Logrono, *Postoperative contamination after using vancomycin and gentamicin during phacoemulsification*. Arch Ophthalmol, 1997. 115: p. 165-170.
163. Gritz, DC., et al., *Antibiotic supplementation of intraocular irrigating solutions. An in vitro model of antibacterial action*. Ophthalmology, 1996. 103: p. 1204-1208.
164. Behrens-Baumann, W. and A. Karmer, *Prophylactic indications for eye antisepsis*, in *Developments in Ophthalmology. Vol. 33: Antiseptic prophylaxis and therapy in ocular infections. Principles, clinical practice and infection control*, W. Behrens-Baumann, Editor. 2002, Karger: Basel. p. 212-222.
165. Peyman, G.A., M.L. Sathar, and D.R. May, *Intraocular gentamicin as intraoperative prophylaxis in South India eye camps*. Br J Ophthalmol, 1977. 61: p. 260-262.
166. Gills, J.P., *Prevention of endophthalmitis by intraocular solution filtration and antibiotics*. J Am Intraocul Implant Soc, 1985. 11: p. 185-186.
167. Moss, J.M., S.R. Sanislo, and C.N. Ta, *A prospective randomized evaluation of topical gatifloxacin on conjunctival flora in patients undergoing intravitreal injections*. Ophthalmology, 2009. 116(8): p. 1498-501.
168. Upadhyay, M.P., et al., *The Bhaktapur eye study: ocular trauma and antibiotic prophylaxis for the prevention of corneal ulceration in Nepal*. Br J Ophthalmol, 2001. 85(4): p. 388-92.
169. Knox, F.A., et al., *Management of endophthalmitis with retained intraocular foreign body*. Eye, 2004. 18(2): p. 179-82.