



Université  
de Limoges

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Médecine

ANNEE 2014

THESE N° 3128

**EFFICACITE COMPAREE DE LA MOXIFLOXACINE ET  
DU CEFUROXIME SUR L'INHIBITION D'ADHERENCE  
DU STAPHYLOCOQUE EPIDERMIDIS  
AUX LENTILLES INTRA-OCULAIRES .**

*Étude in vitro sur un modèle d'adhésion bactérienne aux implants intraoculaires  
dans la prévention de l'endophtalmie aiguë post-cataracte.*

THESE POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement  
le 19 Septembre 2014  
Par

**Laura DOST**

Née le 04 Juin 1985, à NANTES (44)

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur P-Y. ROBERT.....Président  
M. le Professeur J-P. ADENIS.....Juge  
Me. le Professeur M-C. PLOY.....Juge  
M. le Professeur F. CAIRE.....Juge  
Me. le Docteur Sandra DA RE.....Membre invitée  
M. le Docteur G. BARREAU.....Membre invité

## UNIVERSITE de LIMOGES

FACULTE de MEDECINE

### TITRES des PROFESSEURS et MAITRES de CONFERENCES des UNIVERSITES pour la REDACTION des DEDICACES

#### PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ABOYANS Victor	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE Responsable de service
ACHARD Jean-Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE Responsable de service
ARNAUD Jean-Paul	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE Responsable de service
AUBRY Karine	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier O.R.L.
BEDANE Christophe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE Responsable de service
BERTIN Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier THERAPEUTIQUE Responsable de service de RHUMATOLOGIE
BESSEDE Jean-Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier O.R.L. Responsable de service

BONNAUD François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PNEUMOLOGIE Doyen Honoraire
BORDESSOULE Dominique	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE Responsable de service d'HEMATOLOGIE CLINIQUE et THERAPIE CELLULAIRE
CHARISSOUX Jean-Louis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RADIOTHERAPIE Responsable de service
CLEMENT Jean-Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PSYCHIATRIE d'ADULTES Responsable de service
COGNE Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier IMMUNOLOGIE Responsable de service
COLOMBEAU Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE
CORNU Elisabeth	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE Responsable de service
DANTOINE Thierry	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GERATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT Responsable de service
DARDE Marie-Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE Responsable de service
DAVIET Jean-Christophe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NUTRITION

DRUET-CABANAC Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE et SANTE au TRVAIL Responsable de service
DUMAS Jean-Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE Responsable de service
ESSIG Marie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEPHROLOGIE Responsable de service
FAUCHAIS Anne-Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE Responsable de service
FEUILLARD Jean	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE Responsable de service du Laboratoire d'HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE INFANTILE Responsable de service
FUNALOT Benoît	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
GAINANT Alain	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Vincent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES Responsable de service
LACROIX Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE VASCULAIRE

LAROCHE Marie-Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LASKAR Marc	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE Responsable de service Assesseur
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PEDIATRIE Responsable de service
LOUSTAUD-RATTI Véronique	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEPATOLOGIE
MABIT Christian	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE Responsable de service d'ORTHOPEDIE-TRAUMATOLOGIE
MAGY Laurent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE Responsable de service
MATHONNET Muriel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PNEUMOLOGIE Responsable de service
MERLE Louis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MOHTY Dania	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE Responsable de service
MOREAU Jean-Jacques	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROCHIRURGIE Responsable de service Assesseur
MOUNAYER Charbel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE

NATHAN-DENIZOT Nathalie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANESTHESIOLOGIE-RENIMATION Responsable de service
PARAF François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE Responsable de service
PLOY Marie-Cécile	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE Responsable de service
PREUX Pierre-Marie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION Responsable de service du SIME Assesseur
ROBERT Pierre-Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier OPHTALMOLOGIE Responsable de service
SALLE Jean-Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION Responsable de service
SAUTEREAU Denis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE Responsable de service
STURTZ Franck	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE Responsable de service
TEISSIER-CLEMENT Marie- Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CANCEROLOGIE Responsable de service
VALLAT Jean-Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE Responsable de service de CHIRURGIE DIGESTIVE et ENDOCRINIE] Doyen

VERGNENEGRE Alain	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier REANIMATION Responsable de service
VINCENT François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHYSIOLOGIE
VIROT Patrice	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MALADIES INFECTIEUSES Responsable de service
YARDIN Catherine	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CYTOLOGIE et HISTOLOGIE Responsable de service

#### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

BUCHON Daniel	Professeur des Universités MEDECINE GENERALE
---------------	---

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

AJZENBERG Daniel	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND Karine	Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier BIOLOGIE CELLULAIRE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE

ESCLAIRE Françoise	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOLOGIE CELLULAIRE
HANTZ Sébastien	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
LE GUYADER Alexandre	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
LIA-BALDINI Anne-Sophie	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARIN Benoît	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MOUNIER Marcelle	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE
PICARD Nicolas	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
TERRO Faraj	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOLOGIE CELLULAIRE
PROFESSEURS ASSOCIES	
BUISSON Jean-Gabriel	Professeur associé à mi-temps MEDECINE GENERALE
DUMOITIER Nathalie	Professeur associé à mi-temps MEDECINE GENERALE
PREVOST Martine	Professeur associé à mi-temps MEDECINE GENERALE
MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE	
MENARD Dominique	Maître de Conférences associé à mi-temps MEDECINE GENERALE



**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE des UNIVERSITES**

BARRAUD Olivier                      Maître de Conférences associé des Universités  
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

**PROFESSEURS EMERITES**

BONNETBLANC Jean-Marie    Professeur des Universités Emérite

VIDAL Elisabeth                      Professeur des Universités Emérite

**Le 09 septembre 2013**

**A notre Maître et Président de Jury**

**Monsieur le Professeur Pierre-Yves ROBERT**

**Professeur des Universités d'Ophtalmologie, Praticien hospitalier**

**OPHTALMOLOGIE**

**Responsable de Service**

Je vous remercie d'avoir accepté la Présidence de ce jury, et d'avoir dirigé et encadré la réalisation de ce travail.

Votre soutien, vos encouragements et votre optimisme ont permis son aboutissement.

Vous êtes le chef de service que tout interne aimerait avoir, tant par votre pédagogie que par vos qualités humaines.

Je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordée qui m'a permis d'évoluer à vos côtés.

Merci également pour l'encadrement de qualité, théorique et chirurgical, que vous m'avez offert pendant ces années d'internat, qui m'a toujours donné envie d'en apprendre plus sur cette merveilleuse spécialité qu'est l'ophtalmologie.

Trouvez ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

**A notre maître et Juge**

**Monsieur le Professeur Jean-Paul ADENIS**

**Professeur des Universités d'Ophtalmologie, Praticien Hospitalier**

**OPHTALMOLOGIE**

**ancien Chef de Service,**

J'éprouve une immense fierté d'avoir été interne de votre Service d'Ophtalmologie.

Votre savoir-faire et votre rigueur sont, et resteront pour toujours un exemple, dont j'essaierai à chaque instant de m'inspirer.

Je vous remercie pour tous les conseils inégalables que vous m'avez offerts et pour le temps précieux que vous avez pris pour m'enseigner les subtilités de votre art.

Permettez-moi de vous exprimer ici ma reconnaissance et mon profond respect.

**A Madame Marie-Cécile PLOY**  
**Professeur des Universités- Praticien Hospitalier**  
**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE**  
**Responsable de Service**

Merci de l'honneur que vous me faites de juger ce travail, union de nos 2 spécialités.

Merci de vos conseils et de votre grande expérience qui nous ont bien souvent sortis de situations compliquées, et ont permis l'aboutissement de ce travail.

Soyez assurée de mon plus grand respect, et de toute ma reconnaissance.

**A Monsieur le Professeur François CAIRE**  
**Professeur des Universités, Praticien Hospitalier**  
**NEUROCHIRURGIE**

Merci pour l'honneur que tu me fais de juger ce travail, même si son thème est bien loin de la Neurochirurgie.

Je te remercie pour la confiance que tu m'as témoignée pendant mon année en Neurochirurgie, même si je me souviens bien que "la confiance n'exclut jamais le contrôle".

Tu m'as fait découvrir la chirurgie avec patience et pédagogie, tu m'as guidé pour mes premières opérations. Tu m'as montré la précision et la maîtrise de soi. Mais au delà du rôle fondamental que tu as eu dans ma formation, je garde un souvenir ému de cette année passée à tes côtés, et de cette relation amicale que nous avons pu nouer.

Reçois l'expression de mon profond respect et de toute mon amitié.

**Madame DA RE Sandra**  
**Docteur en Sciences**  
**Institut INSERM de BACTERIOLOGIE**

Merci pour l'honneur que tu me fais de juger ce travail.

J'ai beaucoup apprécié travailler sous ton encadrement, tu as su me donner goût au travail de paillasse, et m'apprendre l'humilité et la précision nécessaire pour dompter les pipettes, becs bunsen et autres eppendorfs.

C'est grâce à ta patience et tes conseils avertis que ce travail a pu aboutir, je t'en remercie.

Sois sûre de mon profond respect et de toute ma sympathie.

**A Monsieur le Docteur Germain BARREAU**  
**Chef de Clinique-Assistant des Hôpitaux en Ophtalmologie**

Merci Germain pour l'honneur que tu me fais de juger ce travail, qui vient d'ailleurs dans la suite logique de ce que tu as toi-même entrepris depuis plusieurs années sur le céfuroxime.

Je te remercie pour ces années d'internat que j'ai passé à tes cotés. Tu resteras pour moi une personnalité hors du commun, avec autant d'humour et de « coups de gueule », que de conseils avisés.

Je suis heureuse de savoir que tu as choisi le Pays Basque, que j'affectionne tant, pour ton installation. Les Bayonnais auront bientôt la chance d'accueillir un excellent chirurgien, et un médecin rigoureux. Accepte tout mon respect et toute mon amitié.

## **Sincères remerciements,**

### **A l'ensemble du service d'ophtalmologie du CHU,**

**A mes chefs de cliniques actuels et anciens :** Stéphanie, Yohan, Juliette, Germain, Emilie et Loïc, merci à tous d'avoir largement contribué à ma formation.

**A Jihene,** merci de ta rigueur dans la préparation de l'EBO, et de toutes ces connaissances sur l'ophtalmologie que tu m'as enseigné.

**A Christine Cessot,** PH, merci de ta bonne humeur légendaire.

**A mes co-internes :** Merci Olivia, Thomas, Sofiane, Nathalie et Walaa. Merci Romain pour ton aide précieuse au laboratoire.

Je suis heureuse de savoir qu'il n'a pas brûlé à cause d'un coton joueur...

**A toutes les secrétaires de l'hospitalisation et de la consultation :**

Jacqueline, Christine, Stéphanie, Noéline, Valérie, Laure, Michelle, Véronique, merci les filles pour votre gestion permanente des dessous de l'ophtalmologie, pour votre bonne humeur, et pour les festins de fins d'années...

**A toutes les infirmières et aides soignantes** qui nous aident au quotidien à la consultation. Merci Josie pour la boîte magique pleine de confiseries. Merci Évelyne de m'avoir soignée quand j'étais malade, de m'avoir nourrie de délicieux macarons maisons. Merci Marie pour ton sale caractère qu'on aime tant.

Merci Cathy, Sylvie et Nadège pour votre bonne humeur et votre efficacité.

**A l'ensemble du personnel du bloc opératoire,**

**A l'ensemble du personnel du service d'hospitalisation.**



## **A l'ensemble du service d'ophtalmologie de Brives,**

Merci Fatiha de m'avoir enseigner les prémices de l'ophtalmologie avec beaucoup de patience. Je te remercie également de cette confiance presque maternelle que tu m'as offerte.

Merci Christine, la bécassine, pour ta bonne humeur et toute l'aide que tu m'as apportée en l'absence de Fatiha.

## **A l'ensemble du service d'ophtalmologie de Chénieux,**

A Francis Van Copenolle, Jean-Patrice Vincent, Jacques Détré, Christian Lafleur, Jean-Luc Salomon, Thierry Mourgues, Fabien Petellat, Laurent Hüge, Yohan Benayoun et Isabelle Decourteix, merci de m'avoir accueillie avec bienveillance, et d'avoir chacun pris le temps de partager vos immenses expériences.

## **A mes parents,**

Aucun mot ne sera jamais à la hauteur pour vous remercier comme vous le méritez.

Je suis fière d'être votre fille, vous êtes des parents hors du commun et parfaitement géniaux.

Vous m'avez donné un magnifique modèle de courage, de dignité, de persévérance et d'amour qui m'a permis de suivre ma route jusqu'ici.

J'espère être capable de transmettre toutes ces valeurs à vos petits-enfants, en les chargeant de tout l'amour que j'ai pour vous.

**A mes grands-frères adorés, Philippe, Antoine, et Arnaud,**

3 à 1 !! Les filles sauvent l'honneur...

J'ai débarqué après vous, et vous m'avez tout appris !

Merci à tous les 3 de m'avoir câlinée autant que bousculée...

J'ai eu la chance de grandir à vos côtés, vous êtes tous les trois incroyables, et tellement chers à mon cœur... Vous serez toujours les grands frères que j'admire.

Et dire que vous vous moquiez de moi quand j'étais maladroite...

**A mes belles belles-soeurs, Léonide et Zoé,** merci d'avoir enrichie ma famille de votre joie de vivre et de votre exotisme.

Sans oublier Rafy et Coco mon neveu et ma nièce franco-australiens, avec lesquels j'aimerais pouvoir passer bien plus de temps !

**A mes grands-parents,** Mamour, grand mère d'exception, musicienne, peintre, danseuse, pianiste, golfeuse et toujours classieuse. Merci pour ta gentillesse, ta gaieté et pour tous ces moments que l'on a partagé ensemble.

Christian, grand père charismatique et droit, tu as su m'apprendre qu'au milieu d'une vie appliquée, le plus important est de toujours garder le sens de l'humour.

**A ma tante, marraine, Frédéric,** merci de tout l'amour que tu me donnes depuis ma naissance et de l'immense exemple de courage que tu es pour moi. J'ai eu la chance d'avoir 2 mamans, merci.

**A ma grande tante, Maddy,** unique en ton genre, tellement grande et pourtant si petite, avec une force de caractère à toute épreuve et une tolérance sans limite. Je te remercie pour l'exemple que tu es pour moi, sans doute sans le savoir.

## **A toute ma belle famille,**

J'ai une belle-famille exceptionnelle...

Merci à mes beaux parents médecins, Christian et Catherine d'avoir encouragé mes efforts depuis mes années d'externat, en connaissance de cause.

J'ai appris grâce à vous qu'il y a des choix dans la vie qu'on ne regrette jamais et que quoi qu'il arrive le bonheur est dans le partage...

Merci à mes belles sœurs. Caroline, tu es pour moi la mère modèle, jolie, active et brillante dans ton métier d'avocat. Et toi Camille, tu es notre Camillou, toujours de bonne humeur, toujours à l'écoute que je n'échangerai même pas contre Marie-Thérèse...

Merci à mes beaux-frères, Stéphane et Quentin, qui peuvent toujours attendre pour que je vienne en stage...

Sans oublier les ravissantes, Faustine et Angélie, les 2 petites mamans de mes enfants quand ils sont en vacances.

Merci à Fafa, je suis heureuse de marcher dans tes pas.

## **A tous mes amis,**

A Aude the best of the best, merci pour toute la route qu'on a tracée ensemble depuis nos 14 ans...

A tous les amis du Poker, Henri, Laurence, Julie, Hugo, Clément et Claire, et vive les tapis...

A tous les bordelais ou d'ailleurs : Nico, Vivi, Ren ,Flo, Ced, Alizée, et tous les autres que je vois moins souvent...

A cette illustre inconnue, Marie qui sans me connaître à accepté de m'aider pour la traduction de mon article en anglais. C'est déjà une amie !

## **A Aurélien, mon Aurel, mon mari, le père de mes enfants...**

L'union fait la force.

Cette force nous a mené jusqu'ici, en surmontant les obstacles.

Merci de m'avoir suivi en quittant toute ta vie bordelaise, il y a 5 ans quand j'ai voulu venir faire de l'ophtalmologie à Limoges.

Merci d'avoir été la corde de mon arc, d'avoir toujours su me conseiller sans jamais rien n'y comprendre, de m'avoir transmis ta combativité et ton sens du relationnel.

Merci mon chéri de m'avoir fait les 2 plus beaux enfants du monde.

Merci d'être le père extra-ordinaire que tu es, et même un peu la mère parfois...

Ce sans quoi je n'aurais jamais pu en être là aujourd'hui, puisque grâce à toi, j'ai souvent pu laissé mes garçons pour me consacrer à la médecine, sans avoir la moindre inquiétude quant à leur bien-être.

Une page se tourne, ta femme n'est bientôt plus étudiante...

La route est encore longue mais je n'imagine pas un instant la suivre sans toi...

Je t'aime...

## **A mes enfants, mes garçons, Axel et Valentin, ma raison d'être...**

Merci mes amours d'être les deux adorables petits-garçons que vous êtes.

Je vous aime aussi fort qu'il n'est pas raisonnable d'aimer!

## Table des Matières

### **1. INTRODUCTION**

#### **1.1 Définition de l'endophtalmie aiguë post-cataracte**

#### **1.2 Evolution de la prévalence de l'endophtalmie aiguë avec l'évolution de la chirurgie de cataracte.**

#### **1.3 Pronostic visuel après une endophtalmie aiguë post-cataracte**

#### **1.4 Physiopathologie de l'endophtalmie aiguë post-cataracte**

##### 1.4.1 Mécanisme de l'adhérence bactérienne aux lentilles intraoculaires

##### 1.4.3 Influence du biomatériau dans l'adhérence bactérienne

#### **1.5 Prophylaxie de l'endophtalmie aiguë post-cataracte**

##### 1.5.1 Définitions de la prophylaxie et règles de base

##### 1.5.2 Recommandations de L'AFSSAPS concernant l'antibioprophylaxie de la chirurgie de cataracte.

#### **1.6 Antibioprophylaxie intracaméculaire de l'endophtalmie post-cataracte**

##### **1.6.1 Injection intracaméculaire de céfuroxime**

###### 1.6.1.1 Céfuroxime

###### 1.6.1.2 Bénéfice apporté par le céfuroxime intracaméculaire

###### 1.6.1.3 Sécurité ophtalmologique du céfuroxime

###### 1.6.1.4 Sécurité clinique du céfuroxime et allergie aux céphalosporines

###### 1.6.1.5 Limites du céfuroxime

##### **1.6.2 Injection intracaméculaire de moxifloxacin**

###### 1.6.2.1 Moxifloxacin

###### 1.6.2.1 Bénéfice apporté par la moxifloxacin intracaméculaire

###### 1.6.2.3 Sécurité ophtalmologique de la moxifloxacin

###### 1.6.2.4 Sécurité clinique de la moxifloxacin.

###### 1.6.2.5 Limites de la moxifloxacin

##### **1.6.3 Injection intracaméculaire de gentamicin**

##### **1.6.4 Critères de choix entre les antibiotiques**

## **2. ARTICLE EN FRANCAIS**

### **2.1 Introduction**

### **2.2 Matériel et Méthode**

#### 2.2.1 Souche bactérienne

#### 2.2.2 Lentilles intraoculaires

#### 2.2.3 Antibiotiques

#### 2.2.4 Protocole

- ♦ **Groupes**
- ♦ **Phase d'adhésion**
- ♦ **Phase d'inhibition d'adhérence**
- ♦ **Phase de séparation**
- ♦ **Comptage des colonies**

#### 2.2.5 Analyse statistique

### **2.3 Résultats**

### **2.4 Discussion**

### **2.5 Conclusion**

## **3. ARTICLE EN ANGLAIS**

### **3.1 Introduction**

### **3.2 Materials and Methods**

#### 3.2.1 Bacterial Strains

#### 3.2.2 Intraocular lenses

#### 3.2.3 Antibiotics

#### 3.2.4 Technique

- **Groups**
- **Adhesion phase**
- **Separation phase**
- **Bacterial colony counts**

#### 3.2.5 Statistical analysis

### **3.3 Results**

### **3.4 Discussion**

### **3.5 Conclusion**

## **4. PROTOCOLE DETAILLE DES MANIPULATIONS**

### **4.1 Lentilles intraoculaires (LIO)**

#### **4.2 Caractérisation de la Souche de *Staphylococcus epidermidis***

##### 4.2.1 Antibiogramme

##### 4.2.2 Courbe de croissance

##### 4.2.3 Production de biofilm

##### 4.2.4 Comptage sur boîtes de Pétri pour trouver quelle DO correspond à $10^8$ CFU/ml

#### **4.3 Protocole de Sonication**

##### 4.3.1 Test de survie

##### 4.3.2 Test de décrochage

##### 4.3.3 Conclusion du protocole de sonication

#### **4.4 Test préliminaire sur 3 lentilles intraoculaires**

#### **4.5 Protocole final sur 30 lentilles intraoculaires**

## **5. CONCLUSION**

## **6. BIBLIOGRAPHIE**

## 1. INTRODUCTION

A l'heure où la chirurgie de la cataracte est l'opération la plus pratiquée dans le monde, toutes chirurgies confondues, une complication reste redoutée de tout chirurgien, l'endophtalmie aiguë post-opératoire. En France, chaque année 700 000 chirurgies de cataracte sont réalisées dans des conditions d'asepsie stricte. Mais, même si de multiples améliorations techniques et d'asepsie ont permis de réduire considérablement les cas d'endophtalmies exogènes, la chirurgie de cataracte avec implantation d'une lentille intraoculaire, quelque soit le biomatériau, représente un facteur de risque infectieux surajouté.

Depuis 1949, quand Ridley implanta la première lentille intraoculaire en PMMA, la chirurgie de la cataracte avec implantation n'a pas cessé d'évoluer, autant du point de vue de la technique chirurgicale (phaco-émulsification, micro-incisions, chirurgie coaxiale ou bi-manuelle, chirurgie phaco-réfractive avec laser femtoseconde...) qu'au niveau du développement des matériaux des lentilles intraoculaires (silicone et PMMA, acryliques hydrophobes et hydrophiles).

Malgré ces progrès, l'endophtalmie aiguë post-cataracte reste redoutée de part son pronostic péjoratif, puisque approximativement 40 à 60 % des infections endoculaires conduisent malgré le traitement à une acuité visuelle inférieure à 1/20e, ou à une menace du globe oculaire. [11]

Bien qu'en net recul depuis ces dernières années, l'endophtalmie aiguë post-cataracte reste d'actualité, de part le nombre croissant de chirurgies effectuées chaque année, au sein d'une population vieillissante (2,5 Millions de chirurgies de cataracte en Europe en 2013).

Les problèmes médico-légaux complexes soulevés par ces endophtalmies ont de tout temps incité les opérateurs à user des meilleurs moyens prophylactiques disponibles.

Vu l'ampleur et la gravité du problème posé par les endophtalmies aiguës post-cataracte, la priorité a été mise depuis longtemps sur la recherche d'antibiotiques administrés par voie locale, à forte pénétration intraoculaire en post-opératoire immédiat, et depuis peu sur l'administration per-opératoire de céfuroxime (1mg/0,1ml) directement en chambre antérieure (voie intra-camérulaire).

Ce geste constitue dans la majorité des cas, l'ultime geste opératoire de l'intervention classique de phaco-émulsification moderne du cristallin.

Néanmoins, il se pose le problème des patients allergiques aux céphalosporines qui ne bénéficient, eux, d'aucune antibioprofylaxie per-opératoire s'ils n'appartiennent pas à des catégories de patient à risque infectieux élevé. [2]



L'objectif de cette étude était donc de comparer *in vitro* l'efficacité du céfuroxime et de la moxifloxacine sur l'inhibition de l'adhérence du *Staphylococcus epidermidis* aux lentilles intraoculaires. Le *Staphylococcus epidermidis* étant l'agent pathogène le plus souvent responsable d'endophtalmie aiguës post-cataracte.

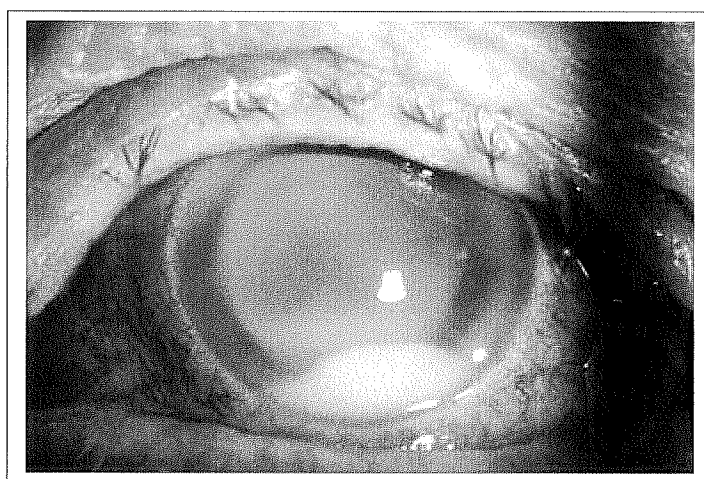
L'adhérence bactérienne à la lentille intraoculaire étant la première étape menant vers l'endophtalmie

Cette étude a été menée *in vitro* avec une souche pathogène de *Staphylococcus epidermidis* ainsi qu'avec des lentilles intra-oculaires modernes, fréquemment utilisées pour compenser la perte accommodative de l'œil privé de son cristallin.

### 1.1 Définition de l'endophtalmie aiguë post-cataracte

L'endophtalmie aiguë post-opératoire, ou endophtalmie exogène par contamination extra-oculaire, est à distinguer de l'endophtalmie endogène par diffusion d'une septicémie.

L'endophtalmie aiguë post-opératoire est une inflammation de l'œil d'origine infectieuse, bactérienne, mycotique ou parasitaire qui fait suite à un acte chirurgical. L'infection atteint les couches internes pariétales endosclérales et les cavités orbitaires ; chambre antérieure, chambre postérieure et surtout corps vitré.



**Figure 1: Endophtalmie aiguë post-cataracte à *Staphylococcus epidermidis***

Si cet état infectieux de l'œil survient dans les suites d'une chirurgie de cataracte, il s'agit d'une endophtalmie aiguë post-cataracte.

L'infection potentielle durant la chirurgie de cataracte est la résultante des facteurs suivants :

- facteur microbiologique : taille de l'inoculum, facteurs de virulence des bactéries avec, en particulier, capacités d'adhésion et de formation de biofilms, sensibilité aux antibiotiques.
- facteur inhérent au traumatisme chirurgical, à l'introduction d'un corps étranger, la lentille intraoculaire.
- facteur inhérent au patient : état immunitaire général et local, état nutritionnel (diabète, obésité), insuffisance respiratoire...
- facteur périopératoire prophylactique : antibiotique, contrôle de l'environnement.

L'équation suivante traduit les relations entre ces différents facteurs :

$$\begin{array}{ccccccc}
 \begin{array}{l} \text{Taille} \\ \text{inoculum/} \\ \text{Virulence des} \\ \text{Bactéries} \end{array} & + & \begin{array}{l} \text{Traumatisme} \\ \text{chirurgical} \end{array} & + & \begin{array}{l} \text{Matériel} \\ \text{prothétique} \end{array} & + & \begin{array}{l} \text{Résistances} \\ \text{bactéries aux} \\ \text{antibiotiques} \end{array} \\
 \hline
 & & & & & & = \text{Infection} \\
 & & & & & & \text{du site} \\
 & & & & & & \text{opératoire} \\
 \\
 \begin{array}{l} \text{Etat} \\ \text{immunitaire} \\ \text{du patient} \end{array} & + & \begin{array}{l} \text{Prophylaxie} \\ \text{Péri-opératoire} \end{array} & & & & 
 \end{array}$$

## 1.2 Evolution de la prévalence de l'endophtalmie aiguë post-cataracte avec l'évolution de la chirurgie de cataracte.

La prévalence de l'endophtalmie post-cataracte est en déclin constant, parallèlement aux améliorations apportées à l'asepsie pré-opératoire ainsi qu'aux techniques chirurgicales.

Au début du XXe siècle, l'incidence de l'endophtalmie après chirurgie de cataracte avoisinait les 10 %. Avec l'arrivée des microscopes chirurgicaux, des sutures, et de l'extraction extracapsulaire dans les années 50, ce taux a chuté autour de 1 %. L'amélioration de l'asepsie, l'introduction de l'antibiothérapie post-opératoire et l'apparition de la phaco-émulsification (Kelman 1967) avec des micro-incisions de 3mm initialement élargies pour implanter des implant rigides (PMMA) puis sans élargissement avec l'arrivée des implants souples pliables, ont permis de réduire considérablement ce taux d'infection. 0,72 % à 0,3 % d'endophtalmies post-opératoires étant signalés dans les années précédents l'introduction de l'antibioprophylaxie intra-camérulaire.

Le tableau n°1 résume les principales séries ayant étudié la prévalence de l'endophtalmie aiguë post-cataracte.

Série	Période	Nombre d'opérations	Nombre d'infections	Pourcentage
AXENFELD	1944-1973	149 298	515	0,345 %
ALLEN	1950-1977	50 000	39	0,78 %
CHRISTY	1954-1972	77 093	385	0,5 %
G.E.E.P	1988	35 093	112	0,32 %
GARCIA-SAENZ	1999-2009	8099	39	0,48 %
JENSEN	2005	9079	26	0,286 %
ESCRS	2007	8000	16	0,35 %

Tableau n°1 : Evolution de l'incidence de l'endophtalmie aiguë post cataracte, avant l'antibioprophylaxie intracamerulaire. G.E.E.P : Groupement d'Etudes Epidémiologiques et Prophylactiques .

### 1.3 Pronostic visuel après endophtalmie aiguë post-cataracte

Si l'on considère toutes les endophtalmies bactériennes post-opératoires confondues, après traitement maximal, on constate dans la littérature que leur pronostic visuel est souvent très sévère. En effet, l'acuité visuelle post-endophtalmie ne demeure chiffrable ( $>1/20^e$ ) que dans 40 à 60 % des cas (Stern : 56 %, Driebe : 63 % , Verbraeken : 68 %).

Le pronostic le plus sombre avec absence de perception visuelle (énucléations comprises) est estimé encore à presque 10 % des cas d'endophtalmies aiguës post-cataracte.

En ne considérant que les endophtalmies aiguës-post cataracte à *Staphylococcus epidermidis*, qui sont considérées de « bon pronostic », les données de la littérature montrent que dans plus de 70 % des cas, les patients retrouvent une acuité visuelle  $>1/20^e$  (Ormerod :68 % Driebe : 78%) ( ).

### 1.4 Physiopathologie de l'endophtalmie aiguë post-cataracte

L'endophtalmie aiguë post-cataracte, survient en règle générale dans les 10 premiers jours post-opératoires. Les bactéries les plus souvent incriminées sont les Cocci Gram+ à coagulase négative, et notamment le *Staphylococcus epidermidis* dans plus de 70 % des cas [21].

Les autres germes, fréquemment pourvoyeurs d'endophtalmies sont le *Staphylococcus aureus*, les *Streptococcus bêta-hémolytiques* et *pneumoniae*, les bacilles gram négatifs comme *Pseudomonas aeruginosa* et moins fréquemment l'endophtalmie aiguë est causée par un champignon (tableau n°2).

Prévalence	Espèce bactérienne
33-77 %	<i>Staphylococcus coagulase négative</i>
10-21 %	<i>Staphylococcus aureus</i>
9-19 %	<i>Streptococcus</i>
6-22 %	Bacilles gram-négatif (dont <i>P. aeruginosa</i> )
<8 %	Champignons ( <i>candida, aspergillus, fusarium</i> )

Tableau n°2 : Prévalence des germes courants dans l'endophtalmie aiguë post-cataracte.

Même s'ils représentent les pathogènes les plus souvent responsables d'endophtalmie aiguë post-cataracte, les *Staphylococcus* à coagulase négative sont considérés comme relativement peu virulents. Cependant, ces mêmes *Staphylococcus epidermidis* peuvent être responsables de sévères endophtalmies.

Le *Staphylococcus epidermidis* a émergé comme l'un des agents pathogènes nosocomiaux les plus importants, souvent incriminé dans les infections de matériel chirurgical.

Dans le cas des endophtalmies post-cataractes, la contamination de l'implant se produit probablement avec un petit inoculum de la flore conjonctivale normale du patient, pendant la chirurgie.

Les sources de contamination potentielles sont nombreuses, il s'agit de l'air ambiant, du matériel chirurgical, du liquide d'irrigation, du personnel soignant, des cils et paupières du patient ainsi que de sa flore conjonctivale normale.

Pour chacun de ces facteurs de risque de contamination, ont été développés des stratégies prophylactiques (qui seront développées ultérieurement dans le chapitre prophylaxie de l'endophtalmie), qui ont permis au fil des améliorations de freiner nettement la prévalence de l'endophtalmie exogène.

Une étude utilisant la biologie moléculaire a prouvé que dans plus de 80 % des cas les germes en cause, provenaient de la conjonctive des patients [51]

La présence de germes commensaux de la flore conjonctivale durant l'intervention constitue donc un facteur de risque essentiel au développement de l'endophtalmie aiguë post-cataracte, mais d'autres facteurs de risques peuvent s'associer pour la précipiter.

Les facteurs de risques d'endophtalmie aiguë post-cataracte sont :

- la virulence et l'importance de l'inoculum bactérien
- la qualité des tissus intraoculaires
- l'immunodéficience
- l'issue de vitré qui multiplie d'un facteur 4 à 5 le risque d'endophtalmie (4,95 ESCRS 2007)
- le diabète qui augmente d'un facteur 4 le risque d'endophtalmie
- la chirurgie de seconde intention
- les incisions en cornée claire qui augmentent d'un facteur 5 le risque d'endophtalmie
- les haptiques en prolène des lentilles intraoculaires
- les lentilles intraoculaires en silicone ou PMMA (polyméthylméthacrylate) qui augmentent d'un facteur 3 le risque d'endophtalmie
- la durée de l'intervention

La contamination de la chambre antérieure par des germes issus de la flore conjonctivale est nécessaire mais insuffisante pour provoquer, à elle seule, une endophtalmie aiguë. C'est la contamination de la lentille intraoculaire qui est à la base de la pathogénèse de l'endophtalmie post-opératoire.

La capacité des micro-organismes à adhérer aux lentilles intraoculaires est associée au risque d'infection du site d'implantation. Cette corrélation entre adhérence bactérienne et endophtalmie dépend des capacités d'adhérence du micro-organisme et de la nature du polymère de surface du matériau implanté [5,12,29].

### 1.4.1 Mécanismes de l'adhérence bactérienne aux lentilles intraoculaires

Comme indiqué plus haut, bien que relativement peu virulent, *S. epidermidis* peut causer des endophtalmies fulminantes.

Des modèles expérimentaux d'endophtalmies à *S. epidermidis* chez le rat et le lapin montrent que les bactéries sont facilement éliminées de l'œil dans les 3 jours qui suivent l'inoculation. Cette stérilisation spontanée coïncide avec l'infiltration de neutrophiles intravitréens, de cellules plasmiques, de lymphocytes B, monocytes, et anticorps spécifiques.

Le système du complément est également un participant essentiel dans les défenses normales de l'hôte contre l'inoculation expérimentale du *Staphylococcus epidermidis* [52].

Ces données suggèrent que les anticorps et l'activation du complément peuvent aider la réponse immunitaire cellulaire, conduisant à la stérilisation spontanée post-opératoire.

De plus, l'intégrité de la capsule postérieure du cristallin est une barrière à la progression d'une endophtalmie.

Le paradoxe du nombre important de prélèvements de chambre antérieure positifs en fin d'intervention de cataracte chez l'homme (0 à 46 % selon les études) et la rareté de l'endophtalmie plaident également pour la puissance de la réponse immunitaire oculaire pour contrôler l'invasion de la chambre antérieure par un nombre limité de micro-organismes peu virulents [49,51,52].

Bien que ces résultats fournissent une hypothèse de formes relativement bénignes d'endophtalmies à *S. epidermidis*, ce qui déclenche la pathogenèse dans des cas plus graves est probablement dépendant de la capacité d'adhésion bactérienne à la lentille intraoculaire qui pérennise l'infection et offre au *Staphylococcus epidermidis* des possibilités de virulence.

La virulence du *Staphylococcus epidermidis* vient donc en partie de sa capacité à adhérer aux lentilles intraoculaires. Les adhésines qu'il sécrète jouent un rôle spécifique dans l'attachement bactérien aux LIO.

D'autre part, l'adhérence d'une bactérie à une lentille intraoculaire est favorisée par sa capacité à produire un biofilm. Le *Staphylococcus epidermidis* possède également cette propriété de produire un biofilm bactérien (« slime » pour le *S. epidermidis*) qui conforte sa virulence.

L'adhésion bactérienne initiale, est suivie par la sécrétion d'une matrice extra-cellulaire, un exopolysaccharide, à l'origine du biofilm et la constitution de multicouches de bactéries aboutissant à la colonisation du biomatériau.

Le biofilm constitue une barrière contre les défenses de l'organisme et contre les antibiotiques [5]. Raison pour laquelle certaines endophtalmies nécessitent pour traitement, l'explantation de la lentille intra-oculaire.

Nayak et al ont montré que 65 à 75 % des *Staphylococcus epidermidis* en cause d'infection de bio-matériau (IOL, cathéters...) ont la compétence de produire un biofilm [40].

L'adhésion bactérienne est largement dépendante des caractéristiques bactériennes, de la nature du biomatériau, et de facteurs environnementaux. L'adhésion bactérienne se déroule en plusieurs étapes, adhésion primaire puis adhésion irréversible, cette dernière étant à l'origine de la formation du biofilm.

La première étape, l'adhésion primaire est instantanée et réversible.

Les bactéries en situation planctonique (mobiles en phase aqueuse) adhèrent par proximité (<1mm) au biomatériau, mais le facteur déterminant l'adhésion est la force attractive ou répulsive générée dans la phase aqueuse entre la bactérie et l'implant. Cette phase d'adhésion primaire dépendante de l'hydrophobicité du couple espèce bactérienne – lentille intraoculaire est immédiate, instantanée, et réversible.

Cette étape, d'adhésion primaire, étant très dépendante de la nature du biomatériau, un chapitre y est consacré plus bas.

La deuxième étape de l'adhésion bactérienne qui la rend irréversible, est médiée par des interactions moléculaires entre la surface bactérienne et la surface du matériau [5,42]. A ce moment, la bactérie produit un exopolysaccharide qui lui confère sa propriété d'adhésion. Là, débute la formation et la maturation du biofilm, qui en l'absence d'intervention physique ou chimique rend l'adhésion bactérienne irréversible.

Le *Staphylococcus epidermidis* produit principalement un antigène polysaccharidique qui favorise l'adhésion entre bactéries et biomatériau, ainsi que 2 protéines, PIA (polysaccharide intercellular adhesin) et AAP (accumulation-associated protein) qui favorisent les liaisons inter-bactériennes et donc la formation d'agrégats bactériens, menant à l'infection du matériel implanté [27].

Lors d'une étude sur 179 souches de *S. epidermidis*, une corrélation positive significative a été mise en évidence entre la capacité de production de biofilm et l'expression de PIA : 86,8 % des souches de *S. epidermidis* productrices de biofilm exprimaient PIA. [35]

Cette phase d'adhésion irréversible dépendant essentiellement des propriétés bactériennes prend généralement entre 4 et 24 heures, avant que le biofilm mature composé de multicouches ne soit établi.

Les images de microscopie électronique (figure n°2 ) montrent bien que les bactéries sont englobées dans un matériel adhésif et mucoïde à la surface du biomatériau correspondant au slime.

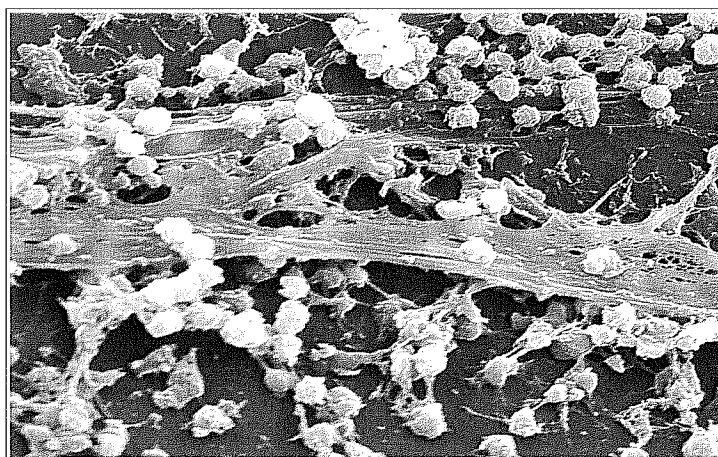


Figure n° 2: Image en microscopie électronique d'un slime bactérien. (*S. aureus*)

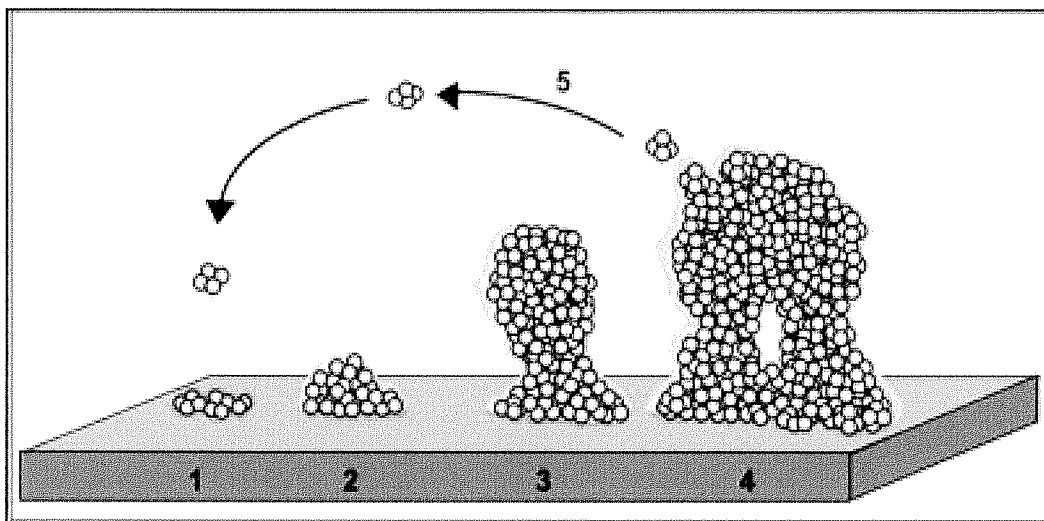
La formation du biofilm est donc considérée comme un facteur important de la virulence des *staphylocoques à coagulase négative* et, en particulier, du *Staphylococcus epidermidis*. Les infections nosocomiales, en général, sont associées à la formation de biofilm bactérien sur les dispositifs médicaux implantés. Les organismes résidant dans le biofilm sont généralement sessiles, et le film biologique dans l'ensemble est souvent plus résistant à un traitement antibiotique et à la réponse immunitaire de l'hôte.

Schématiquement, l'adhérence d'une bactérie à une lentille intraoculaire aboutissant à la formation d'un biofilm est définie par un cycle de développement, le modèle en cinq étapes proposé ci-après peut se répéter indéfiniment (figure n°3) :

1. La première étape est l'adhésion (réversible) du *S epidermidis* en phase planctonique (mobile) au biomatériau, principalement par des liaisons chimiques non covalentes ou faibles. Ces liaisons entre la cellule et la surface d'attachement sont de type van der Waals, électrostatiques, ou encore acide-base de Lewis, et fortement dépendantes de la nature du biomatériau.



2. L'étape d'adhésion permanente par la formation de molécules protéiques appelées ligands, augmente la capacité d'ancrage d'autres bactéries.
3. Les bactéries se divisent, formant ainsi des micro-colonies. À partir d'une concentration suffisamment dense, les micro-colonies commencent la sécrétion de la matrice exopolysaccharidique.
4. Le biofilm mature, s'épaissit jusqu'à devenir macroscopique
5. La cinquième étape est la phase de dispersion, dite phase planctonique : induits par le vieillissement du biofilm, les micro-organismes peuvent activement se séparer du biofilm, parfois consommant la matrice qui représente une source d'énergie. Ces micro-organismes retournent à l'état « planctonique » de libre circulation et peuvent aller coloniser de nouvelles surfaces, complétant ainsi le cycle.



**Figure n°3 : Les 5 étapes du développement d'un biofilm sur une surface dure.**

Étape 1 : attachement initial. Étape 2 : attachement irréversible. Étape 3 : apparition et maturation du biofilm. Étape 4 : maturation et biofilm macroscopique. Étape 5 : érosion et dispersion. Selon : Center for biofilm Engineering, Montana State University.

#### 1.4.2 Influence du biomatériau dans l'adhérence bactérienne

L'adhésion primaire immédiate et réversible du *S. epidermidis* à une lentille intraoculaire est initialement dépendante des forces attractives ou répulsives existant entre eux. Ces forces non spécifiques sont faites d'interactions électrostatiques et hydrophobiques, décrites par Van der Waals (Forces attractives de Van der Waals), d'interaction dipôle-dipole, et d'interactions de forces ioniques.

La plupart des surfaces inertes et particules acquièrent une charge électrique de surface

lorsqu'elles sont mises en suspension, du fait de l'ionisation de leur groupes moléculaires de surface. Les charges de surface attirent les ions de charges opposées ce qui provoque la formation d'une double couche électrique.

La charge de surface d'une bactérie dépend de son espèce, de sa structure de surface, de son âge, de son stade de croissance. Les bactéries aux propriétés hydrophiles, préfèrent généralement les matériaux aux surfaces hydrophobes et inversement. (Figure n°4)

En l'occurrence, la plupart des *Staphylocoques epidermidis* sont chargés négativement, et ont donc des propriétés hydrophiles. Ils montrent de ce fait, une adhésion préférentielle avec les polymères hydrophobes, et leur adhésion est découragée par les surfaces chargées négativement (hydrophiles). Cela explique pourquoi le silicone, biomatériau le plus hydrophobe soit le plus adhérent dans toutes les séries publiées.

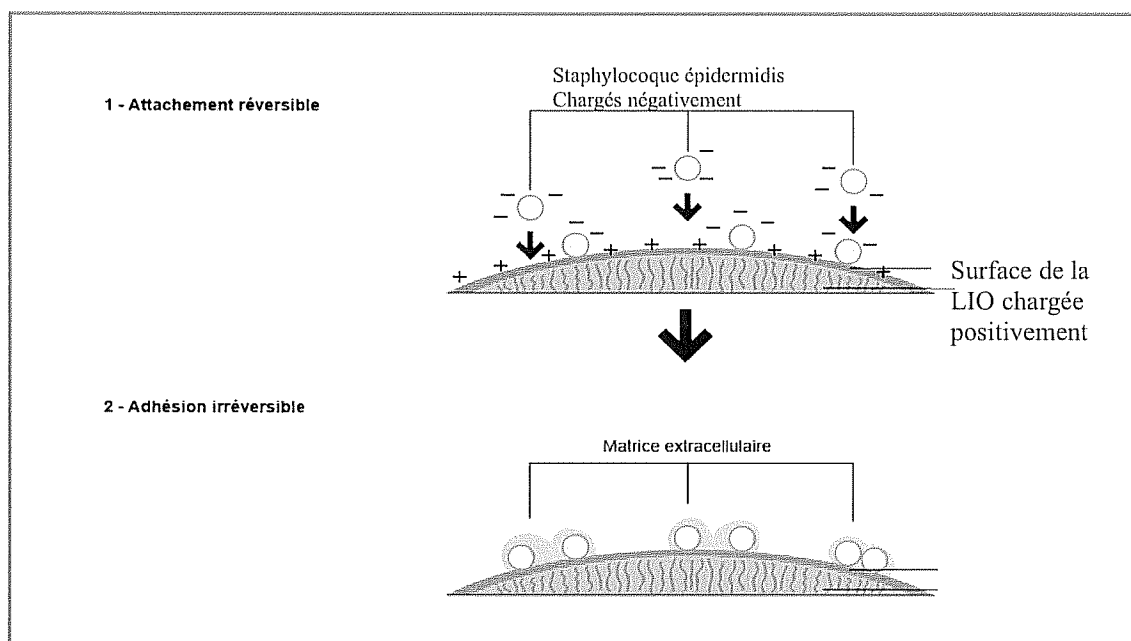


Figure n°4 : Affinités bio-électriques du couple LIO-bactérie

Des études récentes mesurant le taux d'endophtalmie selon le type de lentille intra-oculaire ont confirmé cette hypothèse [5,44]. L'implantation de lentilles intra-oculaires en silicone est effectivement associée à un taux accru d'endophtalmie aiguë à *S. epidermidis*.

A l'inverse, les lentilles intra-oculaires acryliques hydrophiles représentent une « prophylaxie » contre l'endophtalmie à *Staphylococcus epidermidis*.

S. Baillif et al. montrent en 2008 que l'adhésion primaire du *Staphylococcus epidermidis* augmente avec l'hydrophobicité. Dans l'ordre croissance d'adhésion ils retrouvent l'acrylique hydrophile, le PMMA, l'acrylique hydrophobe et le silicone [5].

En 2007 l'étude randomisée multicentrique de l'ESCRS retrouve une augmentation d'un facteur 3,13 du risque de développer une endophtalmie avec implantation en silicone [18].

De nombreuses études *in vitro* menées sur l'adhérence du *Staphylococcus epidermidis* aux IOL ont cherché à identifier les interactions entre bactéries et différents types de lentilles intra-oculaires, pour déterminer quels biomatériaux favoriseraient ou non l'adhérence bactérienne [5,21,27,44].

Ces études d'adhérence mettent en évidence la facilité d'adhésion du *Staphylococcus epidermidis* à la plupart des IOL, l'influence du biomatériau et des modifications de surface. Ainsi, l'irrégularité de la surface de l'optique et la présence d'haptiques en polypropylène ont été associés à un risque d'endophtalmie post-opératoire, résultant probablement de l'adhérence bactérienne accrue aux points d'attaches des haptiques et dans les sillons des IOL multifocaux.

Globalement, l'adhérence bactérienne est plus grande sur implants en silicone, PMMA, acryliques hydrophobes que sur les implants acryliques hydrophiles et hydrogel. L'affinité d'un micro-organisme pour un biomatériau dépendant principalement de son caractère hydrophile/hydrophobe, dominant les autres forces d'interaction entre une bactérie et son support.

## **1.5 Prophylaxie de l'endophtalmie aiguë post-opératoire**

### 1.5.1 Définitions de la prophylaxie et règles de base

La prophylaxie repose sur l'asepsie pré, per et post-opératoire, sur l'antisepsie, sur la phaco-émulsification moderne qui autorise les micro-incisions cornéennes, et sur l'antibioprophylaxie topique systémique ou intra-camérulaire.

**L'asepsie** consiste à limiter les contaminations grâce à des règles simples de comportement et à détruire les micro-organismes déposés sur toutes surface inerte grâce à des procédés physico-chimiques.

**L'antisepsie** consiste à détruire les micro-organismes sur les tissus vivants grâce à des antiseptiques, agents antimicrobiens.

**L'antibioprophylaxie** consiste à tuer les bactéries qui ont pénétré le foyer opératoire grâce à des antibiotiques.

Le traitement préventif de l'endophtalmie s'applique donc à plusieurs niveaux complémentaires : l'environnement, le matériel, le chirurgien et le patient.

Au niveau de l'environnement :

Comme pour toute chirurgie « propre » le bloc ophtalmologique doit être à pression positive respectant la norme ISO5. Des contrôles réguliers de contamination de l'air, de l'eau et des surfaces sont effectués par le service d'hygiène.

Au niveau du matériel :

Les instruments doivent être stérilisés après nettoyage et décontamination à l'autoclave 134°C. Le matériel à usage unique doit être privilégié, sous condition de performance et de coût raisonnable.

D'autre part, la phaco-émulsification moderne utilisant les micro-incisions cornéennes (1,8 à 2,2mm) permet de maintenir la pression de la chambre antérieure supérieure à la pression atmosphérique. Ce gradient de pression négatif interdisant les transferts de flux de l'extérieur vers l'intérieur contribue activement à limiter le risque de contamination de la chambre antérieure.

Au niveau du chirurgien :

L'habillement est classique comprenant le masque qui doit être changé toutes les 2 heures. Le lavage chirurgical des mains est effectué par une solution hydroalcoolique, dont l'effet antibactérien est au moins égal à celui de la bétadine scrub avec une tolérance souvent meilleure.

Au niveau du patient :

Les patients infectés ne doivent pas être opérés en dehors des situations d'urgence.

En chirurgie réglée, la préparation du patient comprend : douche bétadinée la veille et le jour de la chirurgie, déterision large du visage et des mains par bétadine scrub à œil fermé, puis en salle de pré-anesthésie désinfection à la bétadine ophtalmique de la surface oculaire et de la peau péri-orbitaire. En salle d'opération, une nouvelle désinfection est réalisée en attendant au moins 2 minutes avant l'installation des champs opératoires, durée d'action de la povidone iodée.

L'utilisation des antiseptiques permet l'élimination pré-opératoire des germes potentiellement pathogènes de la flore conjonctivale.

Les champs opératoires doivent être à usage unique et doivent bien envelopper les cils.

L'antibioprophylaxie de surface n'est qu'une mesure supplémentaire, qui doit être raisonnée, avec un risque de modification de l'écologie bactérienne en cas de mauvais usage des antibiotiques.

L'antibioprophylaxie de surface est logique en post-opératoire jusqu'à l'étanchéité des incisions, surtout avec les incisions non suturées en cornée claire.

Il est classique d'utiliser un antibiotique à large spectre pendant 8 jours.

Les antibiotiques les plus utilisés sont à l'heure actuelle la tobramycine, la cefloxacin et l'azythromycine.

Depuis quelques années, une nouvelle prophylaxie s'est développée qui vise à tuer les bactéries qui rentrent dans l'œil en per-opératoire, en injectant 1mg de céfuroxime intracamerulaire en fin d'intervention de cataracte.

Ce geste a statistiquement fait preuve de son efficacité.

Le céfuroxime injecté en fin d'intervention apparaît comme une solution à bon rapport bénéfice risque. En pratique sa large diffusion est encore restreinte par la reconstitution de la solution à partir d'une préparation pour injection intraveineuse, instable en solution pré-diluée. L'administration pré-opératoire d'une fluoroquinolone orale est encore répandue, bien que son efficacité n'est pas été prouvée. Mais, compte tenu des risques de sélection de bactéries résistantes, l'administration d'antibiotiques systémiques doit être limitée.

L'utilisation du céfuroxime a fait l'objet en 2011 de recommandations précises de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), basées sur les données de la littérature et sur les avis d'experts.

### 1.5.2 Recommandations de L'AFSSAPS concernant l'antibioprophylaxie dans la chirurgie de cataracte. [2]

L'objectif de ces recommandations était d'identifier les actes chirurgicaux ophtalmologiques et les patients pour lesquels une antibioprophylaxie présente un rapport bénéfice-risque favorable.

Le bénéfice individuel étant l'éviction de l'endophtalmie aiguë post-cataracte, le risque étant

le développement de souches bactériennes résistantes.

Sur la base d'une étude européenne multicentrique publiée en 2007 (ESCRS), dont les résultats ont largement été confortés par différentes équipes, il est recommandé en chirurgie de cataracte, d'utiliser le céfuroxime (1mg) en injection intra-caméculaire en fin d'intervention.

Les recommandations spécifient que le céfuroxime ne peut être utilisé qu'en l'absence de contre-indication à l'administration de céphalosporine et en l'absence de rupture capsulaire per-opératoire.

La conduite à tenir dans ces 2 situations fait également l'objet de recommandations :

En cas de contre-indication à l'administration de céphalosporines :

Il convient de déterminer le risque infectieux du patient.

Pour les patients à risque, l'AFSSAPS suggère d'utiliser la 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.

Les patients à risque étant : les diabétiques, les patients implantés d'un dispositif intraoculaire autre que pour la chirurgie de la cataracte, les patients ayant eu une endophtalmie post-opératoire sur l'autre œil et les patients monophthalmes.

En cas de rupture capsulaire postérieure : chez les patients n'ayant pas reçu d'antibiotique par voie générale en préopératoire : la lévofloxacine peut être utilisée par voie veineuse en per-opératoire

Le texte de l'AFSSAPS précise, d'une manière générale pour toute chirurgie oculaire, que le chirurgien a le choix, de traiter ou de ne pas traiter, de façon préventive, la décision n'appartient qu'à lui seul. Le chirurgien doit s'assurer avant l'intervention qu'il n'y a pas d'allergie connue aux céphalosporines. En cas d'allergie, il lui revient d'évaluer le risque infectieux et de décider d'une antibioprofylaxie par lévofloxacine orale.

Le texte de l'AFSSAPS ne précise pas la conduite à tenir pour un patient allergique aux céphalosporines n'ayant pas de facteur de risque infectieux particulier, cela suggère l'abstention d'antibioprofylaxie dans cette situation.

## **1.6 Prophylaxie intra-caméculaire de l'endophtalmie aiguë post-cataracte.**

Ne disposant pas à l'heure actuelle de biomatériau inhibant complètement l'adhérence bactérienne, ni de moyen de lutte efficace contre les biofilms matures, il convient de prévenir leur formation.

Le meilleur moyen d'interdire l'adhérence bactérienne initiale, avant son irréversibilité, reste l'utilisation d'antibiotiques bactéricides au moment précis de l'implantation.

### **Critères généraux de choix de l'antibioprophylaxie**

Selon l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament, l'antibiotique idéal doit répondre à plusieurs critères :

- il doit être actif sur les bactéries habituellement rencontrées lors de la chirurgie ; il est dirigé contre les bactéries prédominantes et non pas sur la totalité des bactéries ;
- il doit être dénué de toxicité générale ou locale ;
- il ne doit pas induire de résistance ;
- il doit diffuser à concentration efficace dans le tissu considéré, c'est-à-dire pour l'ophtalmologie passer la barrière hémato-oculaire ;
- il doit atteindre plusieurs fois la concentration minimale inhibitrice (CMI) vis-à-vis des bactéries sensibles au site même de l'infection (notion d'index thérapeutique ou de quotient inhibiteur) ;
- son application doit précéder la chirurgie de quelques heures, afin qu'il soit présent sur le site potentiellement contaminable avant, pendant et « un peu après » la contamination ;
- sa demi-vie doit être suffisamment longue pour permettre une administration unique ;
- ses effets secondaires doivent être réduits au minimum ;
- son rapport coût/efficacité doit être probant ;
- la présence d'une prothèse intraoculaire plaide pour une prophylaxie de 24 heures ;
- sa dose est souvent supérieure à la posologie usuelle (dose de charge) ;
- il doit être choisi d'un commun accord avec les acteurs de santé locaux (chirurgien, anesthésiste, réanimateur, infectiologue, pharmacien).

Cependant, les règles énoncées ci-dessus ne sont pas toutes applicables à notre spécialité. Il est donc difficile d'établir des recommandations absolues.

## 1.6.1 Injection intra-caméculaire de céfuroxime

### 1.6.1.1 Céfuroxime

Le céfuroxime est un antibiotique de la famille des bêta-lactamines, classé parmi les céphalosporines dites de 2ème génération.

Son large spectre d'action intéresse les bactéries gram-positives couramment impliquées dans les cas d'endophtalmies post-opératoire, comme les *Staphylococcus spp* (sauf méthilliorésistants), les *Streptocoques spp* et certaines bactéries gram-négatives y sont sensibles également (sauf *pseudomonas aeruginosa*).

Le céfuroxime inhibe la synthèse de la paroi bactérienne en se fixant aux protéines de liaison aux pénicillines (PLP). Ceci conduit à la lyse bactérienne.

Après injection intra-caméculaire de 1mg de céfuroxime, les taux en céfuroxime dans l'humeur aqueuse restent supérieurs aux concentrations minimales inhibitrices (CMI) de plusieurs espèces jusqu'à 4-5h après la chirurgie.

### 1.6.1.2 Bénéfice apporté par le céfuroxime intra-caméculaire

De nombreux auteurs, à travers le monde, ont étudié *in vivo* l'efficacité du céfuroxime injecté en fin de chirurgie de cataracte. Les résultats de ces nombreuses études se rejoignent pour affirmer l'efficacité prophylactique du céfuroxime sur l'endophtalmie post-opératoire.

En effet, une série suédoise rétrospective menée sur 32 180 procédures sur 5 ans a montré une diminution de l'incidence de l'endophtalmie aiguë post-cataracte de 0,26 % à 0,06 %.

De la même manière, l'étude randomisée et multicentrique, dans 9 pays européens, de la Société Européenne de cataracte et de chirurgie réfractive (ESCRS), menée sur 16 603 patients a montré une diminution d'un facteur 4,92 (95 % CI,1,87-12,9) des endophtalmies aiguës post-cataracte avec utilisation du céfuroxime.

Les résultats de cette étude publiés en 2007 ont fait apparaître un avantage clinique sans ambiguïté. Du fait de ces résultats, un nombre croissant de centres ont adopté ce mode d'antibioprophylaxie, et en 2011, L'AFSSAPS a recommandé, en France, l'injection intra-caméculaire de 1 mg de céfuroxime en fin d'intervention de cataracte, en l'absence de contre-indication.

Elle devient alors un gold standard de la phaco-émulsification moderne.



Les contre-indications étant l'allergie connue aux céphalosporines (antécédents de choc anaphylactique, bronchospasmes, oedème facial ou laryngé survenus dans les 48h suivant une administration de céphalosporine), et les complications chirurgicales (rupture capsulaire...).

Les principaux résultats d'incidence d'endophtalmie, avant et après introduction du céfuroxime, recensés dans la littérature sont présentés dans le tableau n°3.

Série et nombre d'interventions	Incidence sans Céfuroxime	Incidence avec céfuroxime	Pays / année
ESCRS 16000	0,35	0,05	9 pays / 2007
Lundstrom 225 000	0,35	0,048	Suède/ 2007
Beselga D. 15689	0,26	0	Portugal 2005-2011
Shorstein 16264	0,31	0,014	Californie/ 2007-2013
Friling 464 996		0,029	Suède / 2005-2010
Rahman 8239	0,49	0,06	Irlande /2007-2011
Garcia-Saenz 15173	0,48	0,056	Espagne/99-2009
Barreau 5115	1,2	0,044	France / 2012

**Tableau N°3 : incidence de l'endophtalmie avec ou sans injection intra-camérulaire de céfuroxime selon les séries. Revue de la littérature. [7,17,18,22]**

L'efficacité prouvée du céfuroxime repose sur l'obtention immédiate d'une grande quantité d'antibiotique en chambre antérieure qui permet d'inhiber l'adhérence bactérienne à la lentille intra-oculaire, relayée par un antibiotique topique jusqu'à l'étanchéité des incisions chirurgicales.

En effet, les bactéries de la flore conjonctivale peuvent pénétrer le site opératoire pendant la chirurgie par le liquide d'irrigation ou par contact direct de la lentille avec la conjonctive. Ainsi une lentille intra-oculaire placée sur la section conjonctivale pendant 5secondes se contamine dans 26 % des cas (principalement par du *Staphylococcus epidermidis*, 87 %) démontrant la capacité des bactéries à adhérer instantanément aux lentilles intraoculaires. [42]

En l'absence à ce jour de spécialité pharmaceutique prête à l'emploi, dédiée à une administration intra-oculaire de céfuroxime, les conditions de préparation du céfuroxime doivent respecter des règles rigoureuses de reconstitution, à partir d'une poudre de céfuroxime.

Il existe une spécialité de céfuroxime, conditionnée pour injection intra-camérulaire,

Aprokam®, dont la reconstitution est réalisée sur table opératoire. La posologie recommandée est de 0,1ml de solution reconstituée, c'est à dire 1mg de céfuroxime.

Du fait du coût de ce médicament, beaucoup d'établissements ont encore recours à une reconstitution à partir de flacons de poudre de céfuroxime pour utilisation intraveineuse, dosés à 7500, 1500 et 750mg). Des erreurs de concentration sont possibles, en l'absence du strict respect des protocoles de dilution. Une fois dilué le céfuroxime doit être injecté rapidement car il est instable en solution, raison pour laquelle il n'existe pas de spécialité prête à injecter.

### 1.6.1.3 Sécurité ophtalmologique du céfuroxime

L'utilisation du céfuroxime à la dose recommandée de 1 mg, ne semble pas provoquer d'effets adverses sur les structures normales de l'œil opéré.

G. Barreau et al. montrent sur 44 yeux opérés sans complication per opératoire, que l'injection de 1mg de céfuroxime en fin d'intervention de cataracte ne modifie pas l'épaisseur centrale de la macula en post-opératoire.

De la même manière, Lam et al. Montrent sur 129 yeux opérés sans complications per-opératoire, que les comptages cellulaires de l'endothélium cornéen et les mesures d'épaisseur maculaires restent inchangés après l'utilisation de céfuroxime.

A l'inverse plusieurs études retrouvent une toxicité certaine du céfuroxime intra-camérulaire, lorsque par erreur de reconstitution ou de manipulation, une dose supérieure à 1 mg est injectée en chambre antérieure.

B. Le Dû et V. Pierre-kahn ont publié 6 cas d'œdème maculaire après suspicion de surdosage en céfuroxime. Cette toxicité rétinienne visible en OCT (Optical Coherence Tomography) dès le lendemain de l'intervention a provoqué chez 3 patients une altération des photorécepteurs centraux définitive, avec baisse d'acuité visuelle [32] (figure n°5).

La constatation de décollements séreux réiniens maculaires précoces ou d'altération fovéales atrophiques dans les suites précoces d'une chirurgie de cataracte doit être suspecte d'un surdosage en céfuroxime.

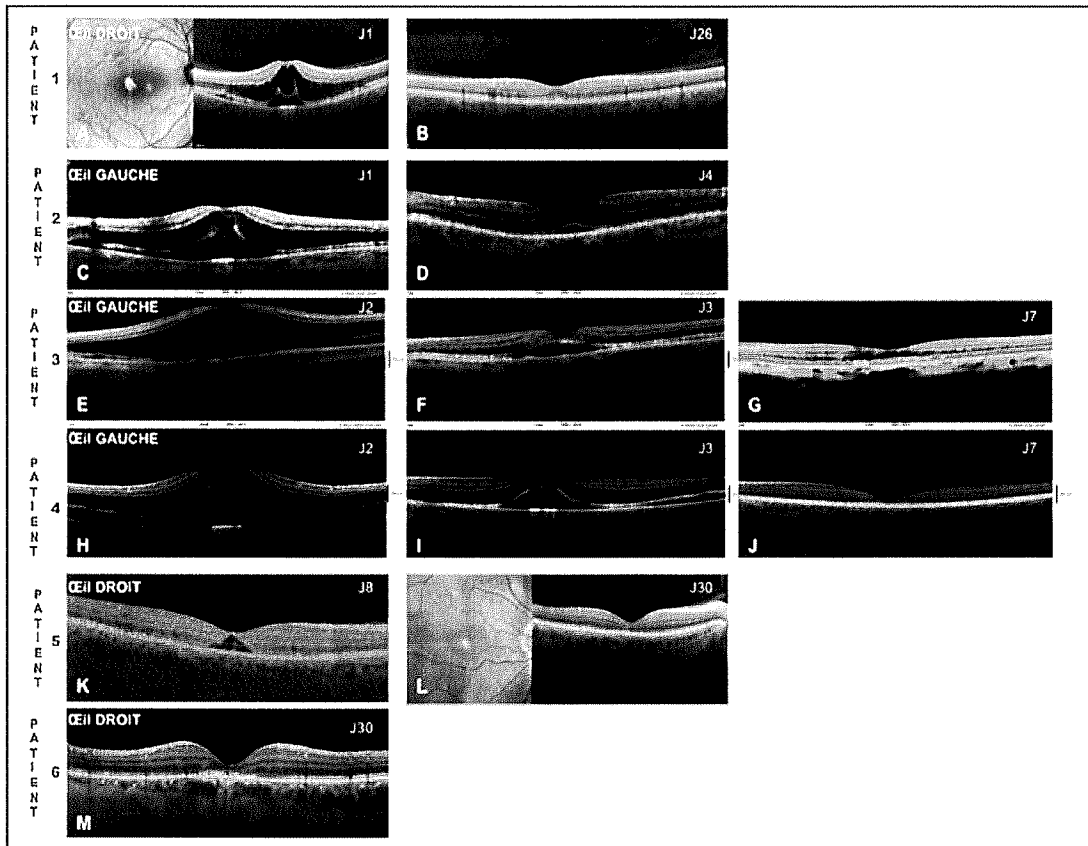


Figure n°5 : Evolution des coupes OCT pour les 6 patients (1 patient par ligne). Le délai en jour postopératoires est donné dans le coin en haut à droite de chaque coupe .L'œdème maculaire prédomine dans les couches externes de la rétine,associé à un large décollement séreux rétinien.

B. Le Dû JFO Mars 2014

L'œdème maculaire consécutif d'un surdosage en céfuroxime diffère de celui constaté lors d'un syndrome d'Irvine-Gass de par sa précocité, son image OCT atypique ( fovéoschisis postérieur, DSR étendu, large logette centrale), l'absence de diffusion angiographique et l'absence de hyalite.

Plusieurs autres cas ont été décrits suite à des surdosages de 2 à 62 fois la dose recommandée. [13,14,32]. Dans les cas les plus sévères, les contrôles post-opératoires montraient une inflammation en chambre antérieure, un œdème maculaire étendu mais jamais d'altérations endothéliales.

La toxicité de l'antibiotique semble donc porter sur l'épithélium pigmentaire et la neurorétine externe. Elle est souvent spontanément réversible, mais peut dans certains cas, laisser une atrophie centrale, et une baisse d'acuité visuelle irréversible.

L'incidence de l'endophtalmie malgré l'utilisation de céfuroxime intra-camérulaire est évaluée à 0,07 % dans l'étude menée par l'ESCRS. Les cas d'endophtalmies aiguës post-cataracte avec céfuroxime sont majoritairement dus à des bactéries gram + résistantes au céfuroxime. [41]

A la dose de 1mg/0,1ml le céfuroxime présente donc une tolérance excellente. Néanmoins sa reconstitution peut être source d'erreur et donc de sévères complications par toxicité rétinienne. D'autre part son utilisation est contre-indiquée chez les patients ayant présenté une rupture capsulaire per-opératoire, et pourtant leur risque de développer une endophtalmie est augmenté.

L'AFSSAPS recommande dans ce cas de substituer l'injection de céfuroxime en chambre antérieure par une dose de 500mg de lévofloxacine intraveineuse per-opératoire. Mais cette attitude ne semble pas admise de tous et bien souvent aucune autre antibioprophylaxie n'est réalisée en cas de rupture capsulaire.

#### 1.6.1.4 Sécurité clinique du céfuroxime et allergie aux céphalosporines.

Il est à l'heure actuelle déconseillé d'injecter en chambre antérieure 1mg de céfuroxime chez un patient dont l'allergie aux céphalosporines est documenté par un antécédent de choc anaphylactique, oedème laryngé...

La conduite à tenir en cas d'allergie non documentée , mais présumée aux pénicillines n'est pas clairement explicitée.

Selon les séries la prévalence de l'allergie aux bêta-lactamines varie entre 1 % et 6,96 % ( Fernandez-Rubio ME, 862 patients/12 409 inclus). [54]

Le céfuroxime est souvent décrit comme l'alternative possible pour les patients ayant une hypersensibilité prouvée aux pénicillines. Caimmi S. Et al. montrent que la prévalence de patient hypersensibles au céfuroxime dans une population d'allergique aux bêtalactamines est de 6,3 %. [55]

L'allergie vraie au céfuroxime semble donc rare, mais pas nulle.

On peut recenser dans la littérature, au moins 3 cas de patients ayant présenté un état de choc anaphylactique consécutif à l'utilisation de 1mg de céfuroxime intra-camérulaire. [34,39,53]

Cette complication extrêmement grave, potentiellement fatale, ne doit pas être méconnue, car sa prise en charge relève des compétences d'une équipe de réanimation, dont la présence est limitée par le développement de la chirurgie de cataracte sous anesthésie topique.

### 1.6.1.5 Limites du céfuroxime :

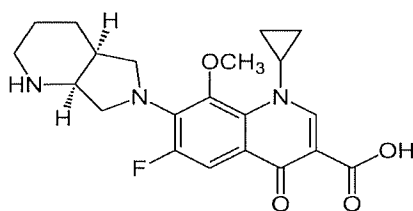
L'effet prophylactique de 1mg de céfuroxime en chambre antérieure en fin d'intervention n'est plus à prouver, néanmoins sa reconstitution est source d'erreur, et son administration reste contre-indiquée en cas de rupture capsulaire et chez les patients allergiques aux céphalosporines.

D'autre part, le céfuroxime est un antibiotique dont l'effet bactéricide est temps-dépendant, or les résultats des études menées sur la pharmacocinétique de l'injection intra-camérulaire montrent que la concentration de céfuroxime en chambre antérieure diminue d'un facteur 4 en 1 heure, et on ne sait pas si la concentration en céfuroxime dans la chambre antérieure reste suffisamment haute, suffisamment longtemps pour optimiser l'éradication des bactéries contaminant la chambre antérieure pendant ou après la chirurgie. [41]

## **1.6.2 Injection intra-camérulaire de Moxifloxacin**

### 1.6.2.1 Moxifloxacin.

La Moxifloxacin est un antibiotique de la famille des quinolones. IL existe 4 générations de quinolones, dont le spectre d'action s'est à chaque génération élargi. La moxifloxacin appartient à la 4ème génération, celle des fluoroquinolones qui intègrent au moins un atome de fluor dans leur structure.



**Figure n°6 : structure chimique de la Moxifloxacin**

Les fluoroquinolones sont des antibiotiques à large spectre.

La quatrième génération conserve l'activité Gram-négative et Gram-positive de la troisième génération tout en couvrant largement les anaérobies.

Les quinolones ciblent l'ADN gyrase et les topoisomérases II et IV, empêchant la réplication de l'ADN bactérien. Leur mode d'action comprend un effet oxydant sur les bactéries, mais

leur effet principal est dû à la fixation de la molécule quinolone sur l'ADN lors de la phase de duplication de l'ADN au cours de la mitose.

Les quinolones se fixent par ailleurs sur les extrémités des brins d'ADN qui ne peuvent plus se ré-assembler. Cette formation d'un complexe ADN-quinolones est irréversible. L'étape suivante est celle de l'apoptose.

La moxifloxacinine est contre-indiquée dans les cas suivants:

- Intolérance à une fluoroquinolone.
- En particulier, antécédents de tendinopathies sous fluoroquinolones.
- Enfant ou adolescent en croissance (risque d'atteinte des cartilages).
- Femme enceinte (risques de malformation).

En France, la Moxifloxacinine est commercialisée sous le nom d'IZILOX® 400 mg/250 mL (0,16mg/0,1ml), en solution injectable pour perfusion intraveineuse.

#### 1.6.2.2 Bénéfice apporté par la moxifloxacinine intra-caméculaire.

Les résultats de test de sensibilité antibactérienne *in vitro* montrent que la moxifloxacinine a une activité bactéricide contre les germes les plus fréquemment pourvoyeurs d'endophtalmies aiguës post-cataracte, et notamment contre les *Staphylococcus aureus* et *epidermidis*. (Stroman DW, et al. IOVS 2006;47:ARVO E-abstract). En comparaison avec les autres quinolones, la moxifloxacinine offre une activité bactéricide plus importante avec des CMI plus basses et moins de risques de résistance bactérienne. [41]

Galvis V. et al, en 2014, ont montré une diminution de l'incidence de l'endophtalmie aiguë sur 2674 yeux opérés de cataracte, avec 1056 yeux témoins et 1618 yeux ayant reçu une antibioprophylaxie intra-caméculaire par moxifloxacinine. Leur résultats suggèrent une diminution de l'incidence de l'endophtalmie aiguë liée au traitement par moxifloxacinine, ils ont en effet constaté un taux d'endophtalmies de 0,094 % dans le groupe témoins pour 0 % dans le groupe traité. [20]

Matsuuara K. et al dans leur étude réalisée au Japon montrent sur 18 000 yeux opérés de cataracte que l'incidence de l'endophtalmie est diminuée d'un facteur 3 avec utilisation de moxifloxacinine (50 à 500mcg/ml). [36]

La moxifloxacinine présente donc un effet prophylactique certain contre l'endophtalmie aiguë post-cataracte.

### 1.6.2.3 Sécurité ophtalmologique de la moxifloxacine.

De nombreux auteurs ont étudié la toxicité de la moxifloxacine sur des modèles animaux.

Kowalski et al. ont investigué la toxicité de la moxifloxacine en réalisant des injections de 0,25mg ou 0,5mg de moxifloxacine dans des yeux de lapins blancs. L'examen clinique de la cornée, chambre antérieure, vitré et rétine ne montrait pas de différence avec le groupe témoin. [29]

Griffin JM. Et al., en 2006 sur des yeux de primates injectés avec 0,3mg de moxifloxacine, ne retrouvent aucun effet adverse lié à la moxifloxacine. Ont été étudié dans leur étude, la tension intra-oculaire, l'épaisseur cornéenne, la densité de cellules endothéliales, et l'examen du vitré et de la rétine.

Récemment des études ont été mené chez l'homme, Arshinoff sur 1500 yeux opérés ayant bénéficié d'une injection intra-camérulaire de 0,05 à 0,1mg/ml en fin d'intervention, n'a trouvé aucun cas d'endophtalmie aiguë post-cataracte ou de toxicité oculaire. Espiritu et al. ne retrouvent aucun effet adverse sur l'acuité visuelle, la densité cellulaire endothéliale, la pachymétrie cornéenne, chez 65 yeux ayant reçus 0,5mg/0,1ml de moxifloxacine.

Stephen S. Lane en 2008 dans une étude prospective multicentrique sur 57yeux traités par 0,25mg/0,05ml (n=26) contre témoin (n=31), ont évalué les même paramètres post-opératoires, et ont également réalisé une surveillance rétinienne de l'épaisseur maculaire par OCT maculaire à 3 mois post-opératoires. Leurs résultats ne montrent aucune différence statistiquement significative entre les 2 groupes. [31]

Ces nombreuses études ont été réalisées avec la moxifloxacine conditionnée en collyre ophtalmologique sans conservateur, commercialisée sous le nom de Vigamox® 0,5 %, 5mg/ml par le laboratoire ALCON.

Le Vigamox® est indisponible en France, mais on pourrait imaginer utiliser la solution pour injection intraveineuse Izilox® des laboratoires BAYER à 400mg/250ml soit 0,16mg/0,1ml.

La tolérance oculaire de la moxifloxacine à la dose de 0,1 à 0,5 mg/0,1ml semble satisfaisante pour pouvoir envisager son injection intra-camérulaire. L'étude réelle de son efficacité clinique est encore à prouver.

#### 1.6.2.4 Sécurité clinique de la moxifloxacin.

Le passage systémique minime de la moxifloxacin par voie intra-camérulaire ne prédispose pas aux complications précédemment décrites pour la voie systémique.

D'autre part, le risque de développement de résistance bactérienne ne s'applique pas à la voie intra-camérulaire puisque l'antibiotique n'étant injecté qu'en bolus unique dans un milieu normalement stérile. En effet, les résistances à la moxifloxacin ne se développent que lentement par mutations successives entraînant des modifications des sites cibles des topoisomérases II et ADN gyrase.

#### 1.6.2.5 Limites de la moxifloxacin

Les infections à *Staphylococcus epidermidis* et *Staphylococcus aureus* méthicillino-résistants (MRSE et MRSA respectivement) sont de plus en plus fréquentes. En 2010, Major et al. décrivaient 41 % de cas d'endophtalmies aiguës provoquées par un MRSA sur 32 cas d'endophtalmies à *Staphylococcus aureus*, entre 1995 et 2008.

Ces germes méthicillino-résistants, sont également très souvent résistants aux dernières générations de fluoroquinolones.

Actuellement, l'antibiotique de référence dans le cadre du traitement de l'infection au MRSA/MRSE est la vancomycine, mais son usage à titre prophylactique est déconseillé ; la vancomycine devrait être réservée pour le traitement. Toutefois, lorsque l'on sait qu'un patient est porteur du MRSA et doit être opéré de la cataracte, la vancomycine intracamérulaire est utilisée dans certains centres et son utilisation semble justifiée dans ce cas-là.

La céfuroxime et les fluoroquinolones ne sont pas indiqués pour le traitement du MRSA/E, mais il est toutefois possible que des concentrations très élevées de moxifloxacin puissent exercer un effet contre les souches non classées comme sensibles selon les définitions de laboratoire standard, même s'il n'existe aucune indication à ce sujet. [17]

### **1.6.3 Injection intracamérulaire de gentamicine**

La gentamicine est un antibiotique de la famille des aminoglycosides.

Elle agit en se liant à l'ARN ribosomique, site du décodage de l'ARN messager. Cette fixation augmente le taux d'erreur de lecture par le ribosome, ce qui provoque la synthèse de protéines



anormales, dont l'accumulation est létale pour la cellule bactérienne.

La gentamicine a la particularité d'exercer un effet post-antibiotique, qui se traduit par une persistance de l'inhibition de la synthèse protéique de manière transitoire (plusieurs heures) après la disparition de l'antibiotique.

Son spectre d'action comprend les bacilles gram positifs et négatifs, les *Staphylococcus* méthycillino-sensibles.

Après injection intra-camérulaire, la gentamicine possède une demi-vie d'environ 51 minutes.

Il n'existe que peu d'études ayant cherché à investir son efficacité prophylactique et son innocuité oculaire dans l'antibioprophylaxie post-cataracte.

Cette littérature moins riche s'explique peut-être par le manque d'intérêt et d'investissement des laboratoires pharmaceutiques, pour cette vieille molécule qui a souvent été générique.

Néanmoins, Peyman et al. dans leur études sur 1626 yeux opérés de cataracte avec injection intracamérulaire de gentamicine (50µg) montrent une efficacité réelle de la gentamicine avec un taux d'endophtalmies aiguë post-cataracte de 0,37 % contre 3,6 % sans injection d'antibiotique.

Il semble que la tolérance oculaire de la gentamicine soit fortement dépendante de la dose injectée en chambre antérieure.

En effet, une étude *in vitro* sur un modèle de lapins réalisée à différentes posologies, montre une toxicité endothéliale. Même à la dose la plus faible de 20µg/ml, dans 22 % des cas, l'épaisseur cornéenne centrale était retrouvée augmentée. Une autre étude réalisée chez l'homme avec injection intracamérulaire de 8µg/ml ne retrouvaient aucune différence significative d'épaisseur maculaire post-opératoire, par rapport au groupe contrôle. [6]

D'autre part, il semble que la gentamicine utilisée à une posologie trop faible favorise paradoxalement l'adhésion bactérienne aux biomatériaux.

L'utilisation de la gentamicine en alternative au céfuroxime pourrait s'envisager sous réserve d'études complémentaires investiguant son rôle sur l'adhésion bactérienne et sa posologie optimale pour une efficacité maximale en minimisant les risques de toxicité cornéenne et rétinienne.

### 1.6.4 Critères de choix entre les antibiotiques intracamérais.

Même si l'efficacité et l'innocuité du céfuroxime ont été plus étudié, de toutes les séries d'efficacité et d'innocuité ressortent quelques informations concernant les différents antibiotiques que l'on peut envisager dans l'antibioprophylaxie intracaméculaire de l'endophtalmie aiguë post-cataracte.

La moxifloxacine possède une forte et rapide activité bactéricide, dose-dépendante, notamment contre les pathogènes gram-positifs pourvoyeurs d'endophtalmies aiguës (dont le *Staphylococcus epidermidis*).

Elle se présente sous forme de solution prête à l'injection, et a prouvé son effet prophylactique contre l'endophtalmie aiguë post-cataracte dans de nombreux modèles animaux et humains.

Les études de pharmacocinétiques montre l'activité bactéricide rapide de la moxifloxacine 0,05mg/ml, avec une diminution de 3log (99,9%) de *Staphylococcus epidermidis* en moins de 2 heures. Ces résultats contrastent avec ceux de l'activité bactéricide du céfuroxime 0,1mg/ml (Figure n°7).

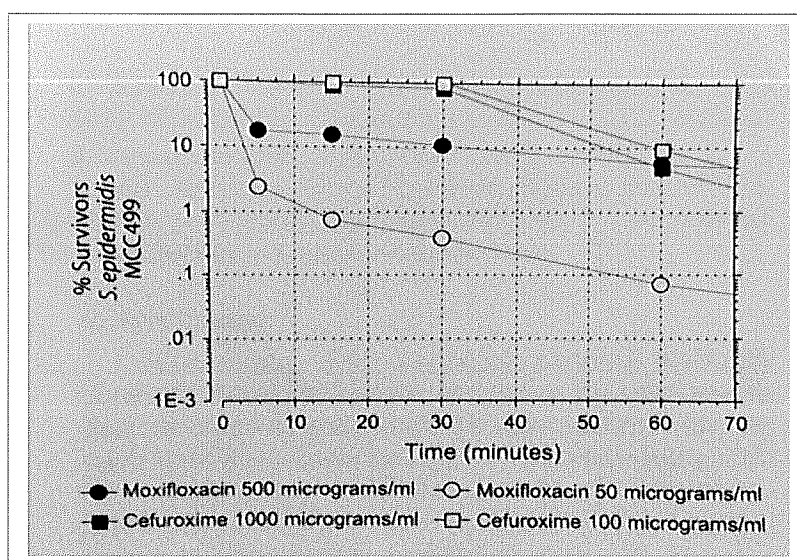


Figure n°7 : Activité bactéricide sur le *S. epidermidis* de la moxifloxacine et du céfuroxime.

O'Brien et al. JCRS 2007 [41]

La rapidité de l'activité bactéricide est un facteur important de limitation du développement de résistance bactérienne par néo-mutation. Cette rapidité est également un facteur important d'efficacité dans un milieu à renouvellement rapide comme l'humeur aqueuse de la chambre antérieure.

Comparée au céfuroxime, la moxifloxacin e offre un spectre d'activité plus large contre les pathogènes de l'endophtalmie post-opératoire.

D'autre part, la moxifloxacin e est déjà commercialisée en solution, ne nécessitant pas de reconstitution préalable.

Les profils cinétiques d'activité bactéricide montrent également une meilleure efficacité théorique de la moxifloxacin e pour éradiquer les bactéries intraoculaires après une seule injection.

Le céfuroxime présente une activité bactéricide temps-dépendante, alors que celle de la moxifloxacin e est dose dépendante. Pour une prophylaxie en une dose, dans un milieu clos à renouvellement rapide, l'activité dose-dépendante semble plus appropriée.

Toutes ces données font de la moxifloxacin e une alternative intéressante au céfuroxime pour l'antibioprophylaxie de la chirurgie de cataracte. La moxifloxacin e pourrait trouver sa place en cas d'allergie documentée, ou simplement suspectée, aux bêtalactamines /céphalosporines.

## 2. ARTICLE EN FRANCAIS

### 2.1 Introduction

L'endophtalmie aiguë post-opératoire est la complication la plus redoutée de la chirurgie de cataracte avec implantation d'une lentille intraoculaire. Son pronostic souvent très péjoratif menant à une perte sévère d'acuité visuelle voire à une menace du globe oculaire, a de tout temps motivé les chirurgiens à user des meilleurs moyens prophylactiques disponibles.

La prévalence de l'endophtalmie aiguë post-cataracte est en déclin constant, parallèlement aux améliorations apportées à l'asepsie préopératoire, ainsi qu'aux techniques chirurgicales. De nombreuses études ont analysé la prévalence de cette complication rare mais dévastatrice, et 0,72 % à 0,3 % d'endophtalmies aiguës post-opératoires étaient encore signalées avant l'introduction de l'antibioprophylaxie intracaméculaire. En France chaque année sur les 700 000 interventions de phaco-émulsification réalisées, 2100 étaient donc susceptibles de se compliquer d'endophtalmie aiguë. [19]

Dans 76 à 90 % des cas d'endophtalmies aiguës post-cataracte, où la culture bactérienne est positive, le germe isolé est un Cocci gram positif à coagulase négative. [43] Le pathogène le plus couramment responsable d'endophtalmie aiguë étant le *Staphylococcus epidermidis*, isolé dans plus de 70 % des cas.

Le *S. epidermidis*, germe commensal de la flore conjonctivale, est considéré comme relativement peu virulent. La contamination de la chambre antérieure per-opératoire par *S. epidermidis* ne suffit pas à provoquer une endophtalmie aiguë. En effet, il existe une nette différence entre le taux de contamination de chambre antérieure (0 à 46 % selon les études) [41,52] et la rareté de l'endophtalmie, qui s'explique par la puissance de la réaction immunitaire oculaire pour contrôler l'invasion de la chambre antérieure. L'étape indispensable à la survenue de l'endophtalmie aiguë est la colonisation bactérienne de la lentille intraoculaire et la formation d'un biofilm à la surface de la lentille qui isole les micro-organismes du système immunitaire local.

*S. epidermidis* a des propriétés intrinsèques d'adhérence et de fabrication de biofilm qui lui confère cette capacité de coloniser un biomatériau. 65 % des *S. epidermidis* ont, en effet, la compétence de produire un biofilm. [27] De nombreuses études étudiant l'adhérence du *S. epidermidis* en fonction des biomatériaux des lentilles intraoculaires montrent sa capacité à adhérer à tous les biomatériaux avec une prédilection pour les matériaux les plus hydrophobes comme l'acrylique hydrophobe ou le silicone. [5,21,27,44]

Ne disposant pas à l'heure actuelle de biomatériau inhibant complètement l'adhérence bactérienne, il convient de la prévenir par l'antisepsie locale préopératoire, l'utilisation d'antibiotiques topiques jusqu'à l'étanchéité des incisions et depuis quelques années, par l'injection d'un antibiotique intracaméculaire en fin d'intervention.

L'étude de l'ESCRS (Société Européenne de chirurgie de Cataracte et de chirurgie Réfractive) en 2007, confortée de nombreuses études à travers le monde montrent une diminution du taux d'endophtalmies aiguës post-cataracte d'un facteur 5 à plus de 10, avec céfuroxime [7,17,18,22] les taux d'endophtalmies aiguës post-cataractes chutant entre 0,015 et 0,06 %.

L'utilisation de 1mg de céfuroxime intracaméculaire est depuis, devenue un gold standard en France et en Europe. Son efficacité repose sur l'obtention immédiate d'une grande quantité d'antibiotique en chambre antérieure, fortement inhibitrice de l'adhésion bactérienne.

Cependant, son utilisation exclue les situations suivantes : allergie aux céphalosporines et rupture capsulaire per-opératoire. L'utilisation du céfuroxime nécessite néanmoins, une reconstitution à partir d'une poudre pour injection intraveineuse qui peut amener des erreurs de reconstitution. Certains auteurs ont ainsi décrit des cas d'œdèmes maculaires voire de nécrose maculaire [13,14,32] dans les suites de surdosages en céfuroxime.

Les études de grande ampleur réalisées ces 10 dernières années ont donc révolutionné nos pratiques, avec l'utilisation du céfuroxime, mais il est raisonnable d'évaluer l'efficacité d'autres antibiotiques, qui pourraient être utilisés en alternative au céfuroxime, dans les situations cliniques qui limitent son utilisation.

La moxifloxacine, alternative potentielle, est une fluoroquinolone de 4ème génération qui présente un spectre antibactérien large contre les pathogènes de l'endophtalmie aiguë post-cataracte. Sa forte activité bactéricide est intéressante pour inhiber efficacement en une injection unique des bactéries dans un milieu clos, à renouvellement rapide comme la chambre antérieure. Son innocuité sur les structures oculaires a été largement étudiée, puisque son utilisation par voie intracaméculaire est courante aux États-Unis.

La moxifloxacine semble être une alternative intéressante au céfuroxime.

L'objectif de cette étude *in vitro* était de comparer l'efficacité du céfuroxime et de la moxifloxacine sur l'inhibition de l'adhérence du *S. epidermidis* à des lentilles intraoculaires hydrophiles surfacées hydrophobes. Le critère de jugement principal étant la comparaison du nombre de bactéries restant adhérentes à la surface des lentilles intraoculaires traitées par les antibiotiques après avoir été contaminées par une solution de *Staphylococcus epidermidis*.

## **2.2 Matériels et Méthodes**

### 2.2.1 Souche bactérienne

Une souche clinique de *Staphylococcus epidermidis* responsable d'un cas sévère d'endophtalmie post-opératoire de cataracte (2009 CHU Dupuytren, LIMOGES) a été isolée et utilisée dans cette étude.

L'antibiogramme réalisé sur la souche confirme sa sensibilité au céfuroxime et à la moxifloxacine.

Le *Staphylococcus epidermidis* a été utilisé en phase de croissance exponentielle après avoir déterminé sa courbe de croissance.

La bactérie en phase exponentielle a été mise en suspension dans des tubes de 1,5ml de PBS (Phosphate-Buffered Solution ) pour obtenir  $10^8$  colony-forming units (CFU)/ ml dans chaque tube.

### 2.2.2 Lentilles intraoculaires (LIO)

Trente lentilles intraoculaires multifocales, monobloc (AT LISA 809MV, ZEISS) ont été utilisées.

Il s'agissait d'implants acryliques hydrophiles (25 % d'eau) avec surface hydrophobe. Le diamètre des implants est de 6mm pour l'optique et 11mm au total.

Leur conception monobloc souple permet leur utilisation en phaco-émulsification moderne avec micro-incisions non suturées, en cornée claire.

### 2.2.3 Antibiotiques

Céfuroxime 1mg/0,1ml et Moxifloxacine 0,16mg/ 0,1ml ont été utilisés pour inhiber l'adhésion bactérienne.

Choix des posologies : le céfuroxime est actuellement utilisé à cette posologie, pour l'antibioprophylaxie de la chirurgie de cataracte, après reconstitution à partir d'un flacon de poudre de céfuroxime.

La moxifloxacine est commercialisée en France par les laboratoires BAYER comme Izilox® 400mg/250ml soit 0,16mg/0,1ml. Utilisée à cette posologie, la moxifloxacine permet une utilisation simple sans manipulation de reconstitution préalable.

## 2.2.4 Protocole

### **Groupes**

Les lentilles intraoculaires ont été séparées en 3 groupes de 10 IOL chacun. Un groupe a servi de contrôle, un a été traité par le céfuroxime et le dernier a été traité par la moxifloxacin.

### **Phase d'adhésion bactérienne**

Une suspension bactérienne mise en culture overnight dans un milieu BHI (Brain Heart Infusion) gardé à 37°C, a été diluée 100 fois puis laissée croître jusqu'à la DO correspondant à 10<sup>8</sup> CFU/ml. Toutes les lentilles intraoculaires ont été placées dans 60 tubes séparés contenant 5 ml de suspension bactérienne en phase de croissance exponentielle à 10<sup>8</sup> CFU/ml. Les lentilles ont été ensuite incubées 1 heure à 37°C, sans agitation.

### **Phase d'inhibition d'adhérence**

Toutes les lentilles ont été retirées de la suspension bactérienne et rincées 5 fois dans 2ml de PBS dans le but d'enlever toutes les bactéries n'ayant pas adhéré de chaque lentille.

A partir de là, les lentilles du premier groupe ont été traitées pendant 15 min par le céfuroxime 1mg/0,1ml et les lentilles du second groupe par la moxifloxacin 0,16mg/0,1ml, dans le même temps, toutes à température ambiante. Les lentilles du groupe témoin ont été maintenues 15 minutes dans du PBS.

### **Phase de séparation**

Chaque lentille a ensuite été placée dans un tube eppendorf contenant 1ml de PBS.

Chaque tube a été soniqué pendant 5min à puissance maximale, dans le but de décrocher les bactéries encore adhérentes à la lentille. Chaque tube a ensuite été vortexé 3 minutes.

Ce protocole sonication/vortex a préalablement été étudié pour permettre de décrocher toutes les bactéries adhérentes aux lentilles, sans affecter leur viabilité.

### **Comptage des colonies**

A partir de chaque tube issu de la sonication, sont réalisées 5 dilutions au dixième pour obtenir un nombre comptable de colonies. Trois gouttes de 30µl de chaque dilution sont déposées sur boîtes de Pétri, sur gélose BHI.

Les colonies sont comptées « overnight ».

Les lentilles intraoculaires, sont placées dans un tube de 5ml de BHI pour vérifier l'absence de colonie encore adhérente. Pour cela, la densité optique du milieu est mesurée après 24h, toute élévation de DO suggérant une croissance bactérienne, et donc l'existence de bactéries restées adhérentes.

Le protocole de l'étude est résumé dans la figure n°8.

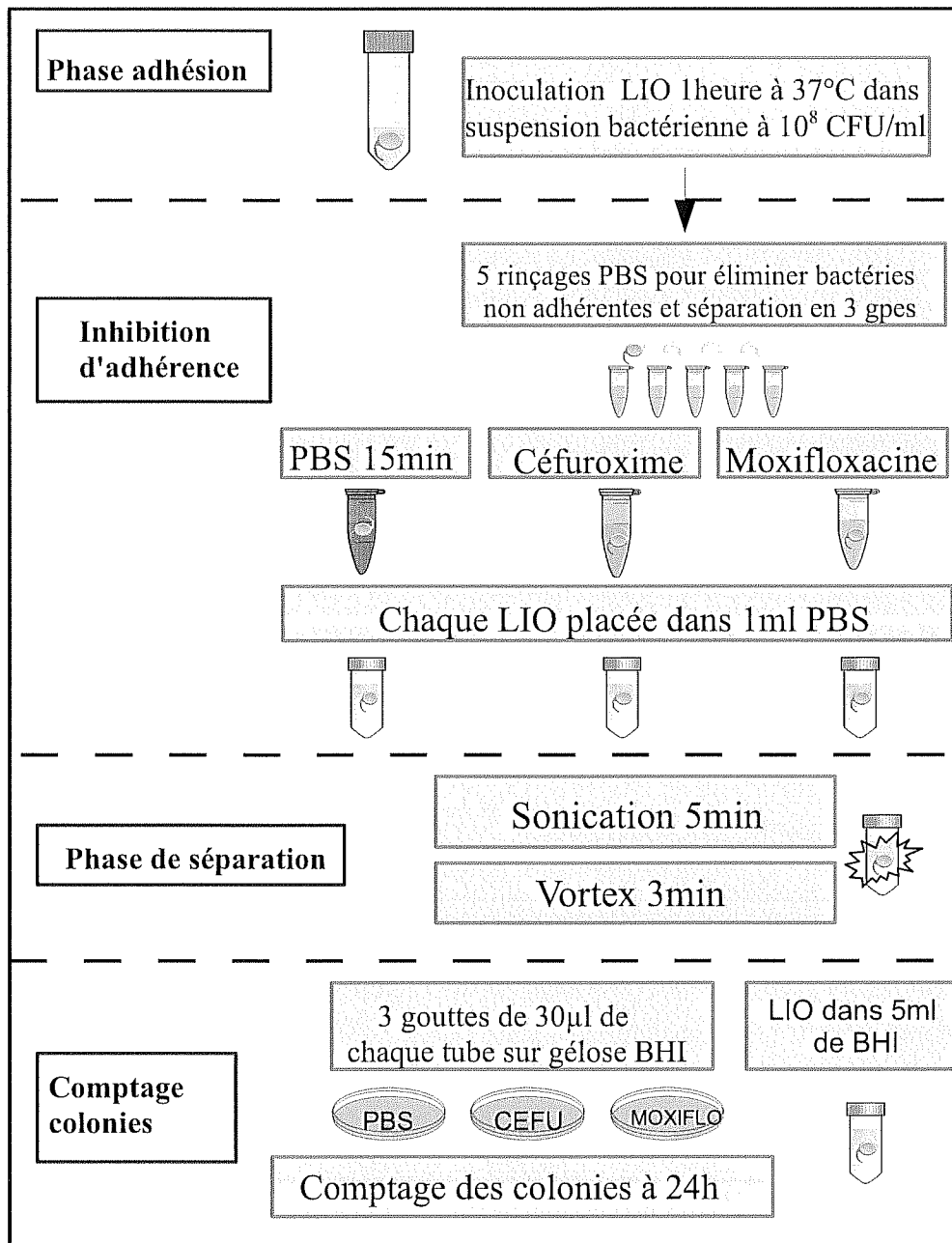


Figure n°8 : Design de l'étude.



### 2.2.5 Analyse statistique

L'analyse statistique comparant les 3 groupes a été effectuée à l'aide d'un test non paramétrique de Kruskal-Wallis pour détecter une différence significative entre les groupes, sans préjuger du groupe qui présente une différence.

Dans un deuxième temps, un test des rangs de Wilcoxon pour échantillons appariés permet de dire où est la différence significative (dans quel groupe).

Ces tests non paramétriques, présupposent que les valeurs ne suivent pas la loi normale.

Ces tests sont plus péjoratifs qu'un test paramétrique comme l'ANOVA, et nécessitent plus de disparités dans les échantillons pour juger d'une différence significative.

La différence entre 2 échantillons est considérée significative si la valeur de  $p < 0,05$ .

### 2.3 Résultats

L'inoculation des lentilles intraoculaires dans une suspension de *Staphylococcus epidermidis* contenant  $10^8$  CFU/ml provoque une adhésion massive de bactéries à leur surface.

Cette adhésion a pu être mise en évidence dans le groupe témoin qui n'a été traité par aucun antibiotique.

Pour chaque implant 3 gouttes de  $30\mu\text{l}$  étaient déposées sur boîte de Pétri à l'issu du traitement (céfuroxime, moxifloxacine ou PBS). Pour chaque goutte le nombre d'unité formant des colonies était compté après 24 heures.

Pour chaque implant une moyenne des 3 gouttes a été effectuée pour obtenir le nombre de colonies moyen par gouttes de  $30\mu\text{l}$ . Ce résultat a été rapporté à 1ml pour connaître le nombre moyen de bactéries restées adhérentes à la surface des lentilles intraoculaires après traitement.

	LIO 1	LIO 2	LIO 3	LIO 4	LIO 5	LIO 6	LIO 7	LIO 8	LIO 9	LIO 10	Moyenne
<b>Céfuroxime</b>											
CFU /30 $\mu\text{l}$	5,33	0,00	11,33	6,33	6,33	7,66	7,66	0,00	0,00	9,33	5,40
CFU /ml	177,70	0,00	377,70	211,10	211,10	76,66	76,66	0,00	0,00	311,10	144,20
<b>Moxifloxacine</b>											
CFU /30 $\mu\text{l}$	1,33	0,00	1,00	0,33	0,66	1,66	0,66	0,00	0,33	0,33	0,63
CFU /ml	44,40	0,00	33,30	11,10	22,20	16,60	6,66	0,00	11,10	11,10	15,65
<b>PBS</b>											
CFU /30 $\mu\text{l}$	256,66	116,66	410,00	440,00	3 033,33	866,66	5 200,00	26,66	1 233,33	2 866,66	1 445,00
CFU /ml	8 555,55	3 888,89	13 666,66	14 666,66	101 111,11	28 888,89	173 333,33	888,89	41 111,11	95 555,55	48 166,66

**Tableau n°4 : nombre moyen de colonies dans les gouttes de  $30\mu\text{l}$  pour chaque implant, extrapolation à 1ml et moyenne pour chaque groupe.**

L'adhésion bactérienne dans ce groupe contrôle était la plus élevée, avec un nombre moyen de  $48,17 \cdot 10^3 \pm 5,54 \cdot 10^3$  CFU pour les 10 lentilles intraoculaires. (tableau n°5)

L'adhésion bactérienne était bien inférieure sur les lentilles traitées par antibiotiques.

Dans le groupe céfuroxime, l'adhésion bactérienne était de 144,22 CFU en moyenne ( $144,22$  CFU  $\pm 144,09$ ) pour les 10 lentilles intraoculaires testées.

Enfin dans le groupe moxifloxacine, le nombre moyen de bactéries restant adhérentes malgré le traitement était de 15,65 CFU  $\pm 21,764$ .

Antibiotiques	n	Moyenne	Ecart-type	Médiane
<b>Céfuroxime</b>	10	144,22	144,09	100
<b>Moxifloxacine</b>	10	15,65	21,764	0
<b>PBS</b>	10	$48,17 \cdot 10^3$	$5,54 \cdot 10^3$	$18 \cdot 10^3$

Tableau n°5 : Statistiques des 3 groupes.

Lorsque le groupe contrôle a été comparé aux groupes antibiotiques, il existait une différence significative ( $p < 0,001$ ). (Figure 9)

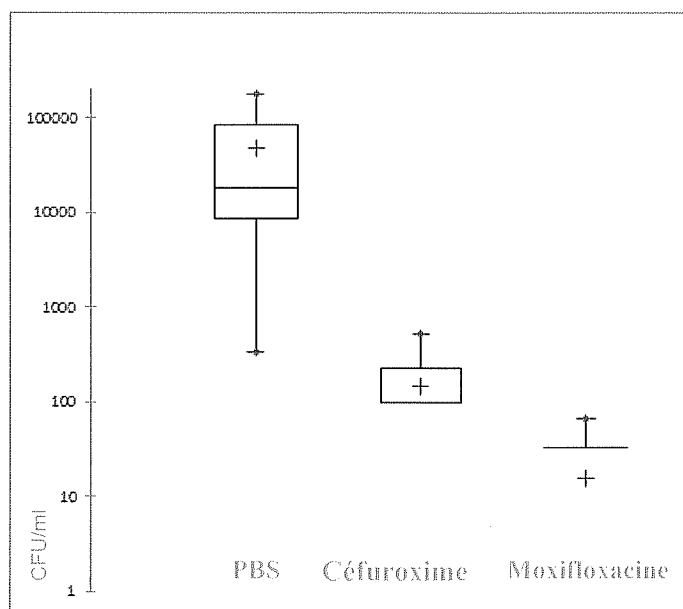


Figure n° 9 : Effet sur l'inhibition de l'adhésion bactérienne des 3 traitements

Lorsque l'on a évalué l'efficacité des 2 antibiotiques, le test d'analyse de variance de Kruskal-Wallis montrait une différence significative entre les 2 groupes, le nombre de colonies sur les 30 gouttes du groupe céfuroxime était jugé statistiquement différent de celui du groupe moxifloxacine. ( $p < 0,05$ ).

Le test statistique de Wilcoxon apparié montrait que l'effet de la moxifloxacine sur l'inhibition de l'adhérence bactérienne était supérieur à celui du céfuroxime. ( $p < 0,001$ ). (Figure n°10)

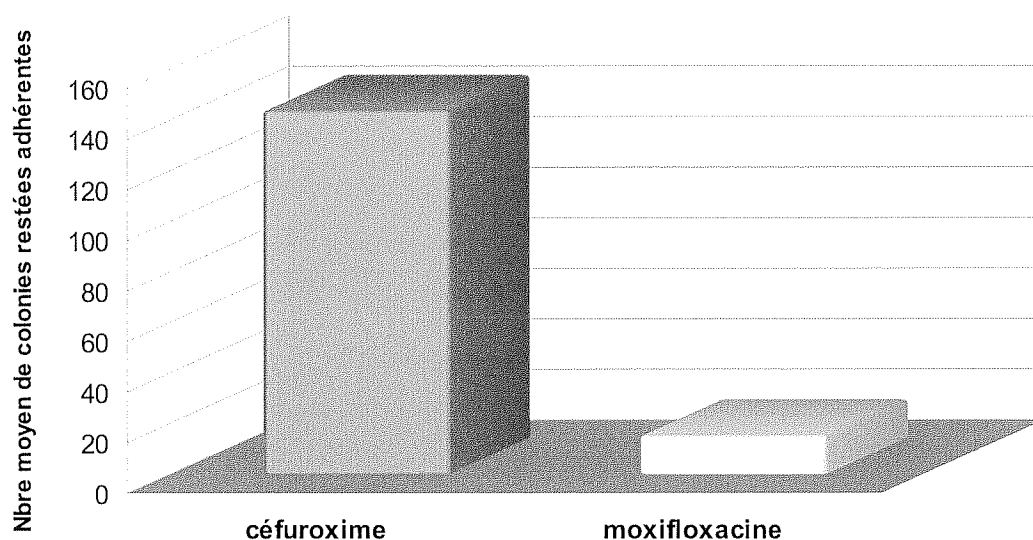


Figure n°10 : effet inhibiteur des 2 antibiotiques sur l'adhérence du *S. epidermidis*. Nombre de CFU restant après traitement inhibiteur.

D'autre part, l'ensemble des lentilles intraoculaires mises en suspension dans du BHI en fin de protocole ne présentaient pas de bactéries résiduelles.

Les mesures des densités optiques à 24h étaient comprises entre 0 et 0,002. On pouvait donc considérer que toutes les bactéries ayant résisté au traitement inhibiteur avaient bien été décroché de la surface des lentilles intraoculaires par le protocole de sonication.

## 2.4 Discussion

Dans cette étude *in vitro*, nous avons étudié l'inhibition de l'adhérence du *Staphylococcus epidermidis* aux implants hydrophiles surfacés hydrophobes AT LISA 809 MV/ ZEISS médiée par le céfuroxime et la moxifloxacine.

Lors d'une phaco-émulsification, les germes issus notamment de la flore conjonctivale du patient peuvent pénétrer la chambre antérieure. Même si le taux de contamination est haut, il n'y a pas autant de cas d'endophtalmie, probablement de la part la faible virulence des micro-organismes, les petits inoculum bactériens et les propriétés anti-microbiennes de la chambre antérieure.

R. Sririvasan et al ont montré qu'à l'issu d'une phacoémulsification de routine, 46,25 % des yeux opérés présentaient une contamination bactérienne de la chambre antérieure. (*Staphylococcus epidermidis* dans 62 % des cas.) [52]

Donc malgré les progrès techniques de la phacoémulsification qui limite les échanges de flux en maintenant un gradient de pression entre la chambre antérieure et l'extérieur, limitant ainsi les échanges, la contamination per-opératoire de chambre antérieure persiste, le risque d'endophtalmie aiguë post-cataracte également.

Il est aujourd'hui admis que l'adhésion bactérienne aux lentilles intraoculaires est corrélée au risque d'endophtalmie aiguë post-cataracte.

Cependant l'adhésion bactérienne est un processus complexe dépendant de multiples facteurs, comme la capacité du micro-organisme à fabriquer un biofilm ou son affinité pour le biomatériau, dépendant des charges électriques qu'expriment à leur surface le couple lentille intraoculaire-bactéries.

Ainsi le *Staphylococcus epidermidis* présentant généralement un caractère hydrophile (chargé négativement en surface) adhère plus facilement sur les biomatériaux hydrophobes.

Des études d'inhibition d'adhérence ayant déjà été menée sur des implants hydrophobes, nous avons préféré déterminer l'effet des antibiotiques sur du matériel hydrophile.

D'autres facteurs influencent largement l'adhésion bactérienne, comme l'irrégularité de l'implant (LIO multifocales) ou la présence d'haptiques en polypropylène, qui la facilite.

La colonisation d'une lentille intraoculaire se fait en 2 étapes. L'adhésion primaire réversible est instantanée, dès lors que des bactéries se retrouvent en contact de la lentille intraoculaire.

Cette adhésion devenant irréversible en 4 à 24h, avec la formation d'un biofilm. [27,42]

Il est donc essentiel, pour prévenir cette colonisation, d'agir avant l'irréversibilité de l'adhérence bactérienne. Cela justifie l'utilisation d'un antibiotique fortement bactéricide au moment précis de l'implantation de la lentille intraoculaire.

L'étude de l'ESCRS prospective multicentrique menée sur 16603 avait démontré que l'injection de 1mg de céfuroxime réduisait le risque d'endophtalmie d'un facteur 4,92 (IC95 %, [1,87-12,9]) (0,07 % avec céfuroxime vs 0,34 % dans le groupe contrôle). [18]

Sur la base de cette étude majeure, l'utilisation du céfuroxime est depuis 2011 devenue une recommandation de l'AFSSAPS en France, pour tout patient opéré de cataracte ne présentant pas de contre-indication à l'administration d'une céphalosporine.

Depuis, de nombreuses études ont confirmé le fort pouvoir prophylactique du céfuroxime intracaméculaire.

G. Barreau et al ont notamment montré dans une étude sur 5115 yeux opérés de cataracte par phacoémulsification, que l'incidence de l'endophtalmie sans céfuroxime puis avec céfuroxime était respectivement de 1,2 % et 0,44 %. [7]

L'effet prophylactique prouvé du céfuroxime, de nombreux auteurs ont par la suite étudié sa tolérance.

L'innocuité du céfuroxime sur les segments antérieur et postérieur de l'œil à la dose de 1mg semble la règle. Lam et al. montrent par exemple, sur 129 yeux opérés sans complications per-opératoire, que les comptages cellulaires de l'endothélium cornéen et les mesures d'épaisseur maculaires restent inchangés après l'utilisation de céfuroxime. [30]

Cependant des cas d'œdème maculaire ont été décrits dans les suites de surdosage en céfuroxime. Ces erreurs posologiques surviennent par erreur de reconstitution à partir de la poudre de céfuroxime. [13,14] Cette toxicité rétinienne pouvant provoquer une altération des photorécepteurs centraux définitive, avec baisse d'acuité visuelle.

Dans d'autres Pays, et notamment aux Etats-Unis ou au Japon, la moxifloxacine intracaméculaire est plus largement répandue. Il n'existe pas de consensus posologique puisque souvent les chirurgiens utilisent un collyre à base de moxifloxacine qu'ils diluent pour permettre son administration intracaméculaire. La concentration la plus souvent retrouvée dans la littérature semble être à 0,5mg/0,1ml.

Nous avons choisi dans cette étude d'utiliser la moxifloxacine à 0,16mg/0,1ml pour se dispenser de toute manipulation de reconstitution à partir de la solution pour perfusion Izilox®.

La moxifloxacine a une activité bactéricide rapide, et un spectre d'action antibactérien plus large comprenant Gram positifs, gram négatifs et anaérobies. Son effet prophylactique sur l'endophtalmie aiguë a également été étudié. Matsuuara K. et al dans leur étude réalisée au Japon montrent sur 18 000 yeux opérés de cataracte que l'incidence de l'endophtalmie est

diminuée d'un facteur 3 avec utilisation de moxifloxacin (50 à 500mcg/ml). [36]

Cependant il n'existe pas d'étude de grande ampleur multicentrique et randomisée, démontrant cette efficacité, comme celles réalisées pour le céfuroxime.

L'innocuité de la moxifloxacin à également fait l'objet de nombreuses études, et toutes s'accordent sur l'absence d'effet adverse oculaire provoqué par l'injection intracamerulaire de moxifloxacin, utilisée même à haute concentration.

Arbisser et al évaluent la tolérance oculaire de 0,1mg/0,1ml de moxifloxacin intracamerulaire injecté en fin de cataracte. La clarté cornéenne, la pression intraoculaire ainsi que l'épaisseur maculaire mesurée par optical cohérence tomography (OCT) restaient inchangées en post-opératoire. [4]

La moxifloxacin semble offrir beaucoup d'avantage en termes de tolérance et d'efficacité.

Dans notre étude nous avons utilisé la moxifloxacin à 0,16mg/0,1ml. A cette dose la moxifloxacin semble donc dénuée d'effets adverses oculaires.

Nous avons trouvé que les 2 antibiotiques avaient une forte activité anti-adhésive sur le *Staphylococcus epidermidis*. Notre étude montre néanmoins une supériorité de la moxifloxacin dans l'inhibition de l'adhérence du *Staphylococcus epidermidis* aux lentilles intraoculaires hydrophiles.

D'autres études ayant comparé l'efficacité de ces 2 antibiotiques montrent également des résultats en faveur de la moxifloxacin.

L'étude Turque menée par Karadag en 2009 retrouvait en effet, une plus forte activité inhibitrice de la moxifloxacin sur l'adhésion du *Staphylococcus epidermidis* à des lentilles intraoculaires acryliques hydrophobes. [24]

Le nombre moyen de bactéries sur les lentilles intraoculaires dans les solutions de céfuroxime 1mg/0,1ml et de moxifloxacin 0,1mg/0,1ml étaient de  $29,9 \times 10^3$  (ET  $1,16 \cdot 10^3$ ) et  $0,41 \times 10^3$  (ET  $0,05 \cdot 10^3$ ) respectivement. La différence étant statistiquement significative.

Une autre étude Lyonnaise de Benbouzid et al. réalisée en 2012, sur des implants acryliques hydrophobes retrouvait des résultats similaires avec un nombre moyen de bactéries sur les lentilles intraoculaires de  $117 \cdot 10^3$  (ET  $5,24 \times 10^3$ ) dans le groupe traité par céfuroxime 1mg/0,1ml pour  $25 \cdot 10^3$  (ET  $0,12 \times 10^3$ ) dans celui traité par moxifloxacin 0,5mg/0,1ml. [9]

Ces deux études sur implants hydrophobes confirment que le céfuroxime et la moxifloxacine ont tous les deux significativement réduit l'adhérence du *Staphylococcus epidermidis* aux lentilles intraoculaires. (Tableau n°6)

Etude	PBS	Céfuroxime	Moxifloxacine
Karadag	1398000	29900	410
Benbouzid	361000	117000	25000
Limoges	48160	145	16

**Tableau n° 6: résultats des études comparant l'effet anti-adhésion du céfuroxime et de la moxifloxacine résultats exprimés en CFU restés adhérentes après traitement.**

Mais l'effet anti-adhésion était chaque fois supérieur dans le groupe moxifloxacine.

Notre étude réalisée sur des implants hydrophiles a des résultats similaires.

On peut donc penser que la différence d'efficacité entre les 2 antibiotiques est valable quel que soit le biomatériau. L'effet anti-adhésion dans chaque groupe restant proportionnel au nombre de bactéries initialement adhérentes, qui lui dépend largement du type de biomatériau.

Dans notre étude l'adhésion bactérienne plus faible, s'explique par le choix d'un matériau hydrophile, qui limite les capacités d'adhésion du *Staphylococcus epidermidis*.

En pratique clinique, outre les risques de surdosage en céfuroxime par erreur de reconstitution, le céfuroxime a également d'autres limites.

Des cas d'endophtalmies aiguës post cataracte avec utilisation de céfuroxime ont été rapporté et reliés à une résistance au céfuroxime de certaines bactéries Gram positives. En effet, toutes les études menées sur son efficacité considéraient les agents pathogènes les plus souvent responsables d'endophtalmies, Cocci gram positifs, appartenant au spectre d'action du céfuroxime comme de la moxifloxacine. Mais en considérant les autres agents pathogènes moins fréquemment responsables d'endophtalmies, le céfuroxime semble avoir ses limites avec des micro-organismes résistants aux bêtalactamines mais susceptibles d'être sensibles à d'autres antibiotiques, incluant les fluoroquinolones.

Comparativement au céfuroxime, la moxifloxacine, offre le bénéfice, d'un spectre d'action plus large, d'une activité bactéricide plus importante, et d'un risque de développement de résistance plus faible. Tous ces paramètres font de la moxifloxacine une alternative possible au céfuroxime, notamment en cas d'allergie aux pénicillines.

## 2.5 Conclusion

L'adhésion bactérienne aux lentilles intraoculaires durant leur implantation est à la base de la pathogenèse de l'endophtalmie aiguë post-cataracte. Inhiber cette adhésion en phase initiale avant son irréversibilité représente donc le meilleur moyen prophylactique.

Notre étude comparant l'effet anti-adhésion du céfuroxime et de la moxifloxacine sur le *Staphylococcus epidermidis* montre une supériorité pour la moxifloxacine.

Dans un contexte, où l'efficacité clinique du céfuroxime est admise, et où le céfuroxime est déjà très largement utilisé, on pourrait cependant inclure l'injection intracaméculaire de moxifloxacine dans nos pratiques en cas de contre-indication au céfuroxime, pour ne laisser aucun patient opéré de cataracte sans antibioprofylaxie intracaméculaire.



### 3. ARTICLE EN ANGLAIS

#### 3.1 Introduction

Acute post-cataract endophthalmitis is the most feared cataract surgery's complication with intraocular lens implantation. Its prognostic, often very pejorative, leading to loss of sight and sometimes to eyeball's threat, has always motivated surgeons to use the best preventive ways available.

Acute post-cataract endophthalmitis's prevalence is constantly declining, -as preoperative asepsis improves as well as surgical procedures-. Many studies have analyzed the prevalence of this rare but devastating complication, and 0.72 % to 0.3 % acute post-cataract endophthalmitis were still reported before the introduction of intracameral antibioprohylaxis [19].

Every year in France, over the 700,000 cataract surgery performed, 2,100 could thus be complicated by acute endophthalmitis.

In 76 to 90 % of acute post-cataract endophthalmitis cases where the bacterial culture is positive, a coagulase-negative, gram-positive Cocci is found [43]. *Staphylococcus epidermidis* is the main cause of acute post-cataract endophthalmitis, this microorganism being isolated in more than 70 % of the cases.

*Staphylococcus epidermidis*, commensal germ of the external ocular flora, is considered to be relatively weakly virulent. In fact, anterior chamber's contamination during phakoemulsification by *S. epidermidis* is not enough to cause an acute endophthalmitis. Indeed, a significant difference appears between the rate of anterior chamber's contamination (0 to 46 % ) and endophthalmitis' rarity, reflecting the strength of eye's immunizing reaction in order to control anterior chamber invasion [41,52]. Essential stages in endophthalmitis pathogenesis are the bacterial colonization of intraocular lens and the apparition of a biofilm on intraocular lens surface- which isolates microorganisms from the local immune system.

*S. epidermidis* has intrinsic properties of adhesion and biofilm maturation which confers to it this capacity to colonize a biomaterial. 65 % of *S. epidermidis* strains are able to produce a biofilm [27].

Many studies on *S. epidermidis* adhesion, depending on biomaterials of intraocular lenses, showed its capacity to adhere to all biomaterials, with a preference for most hydrophobic ones such as hydrophobic acrylic or silicone [5,21,27,44].

Currently, there are no biomaterials inhibiting completely bacterial adhesion, so it must

prevented by preoperative local antisepsis, by topical antibiotics use until sections closure, and since a few years, by intracameral injection of antibiotics at the end of the surgery.

ESCRS's major study (European Society of Cataract and Refractive Surgery) in 2007, and many others studies worldwide, demonstrate a drastic decrease of post-cataract endophthalmitis rate, with a 5 to 10 times less post cataract endophthalmitis, after intracameral cefuroxim use, post-cataract endophthalmitis rates dropping down to 0.06 %. [7,17,18,22]

Since then, the use of 1 mg intracameral cefuroxim became a gold-standard in France and in Europe. Its efficiency is based on obtaining immediately a great quantity of antibiotic in anterior chamber, which is strongly inhibitive of bacterial adhesion.

However, cefuroxim use excludes the followings : cephalosporin's allergy and operative complications like posterior capsular break. Moreover the use of cefuroxim requires a reconstruction from a intravenous injection powder which might lead to reconstruction errors. Some authors described macular oedemas' cases even macular necrosis after cefuroxim overdoses [13,14,32].

Studies realized over the last 10 years have revolutionized our practices with cefuroxim use. But it is reasonable to estimate other antibiotics efficiency, that could be used as an alternative to cefuroxim, in clinical situations which limit its use.

Moxifloxacin, a potential alternative, is a 4th generation fluoroquinolone which has a wide antibacterial spectra against pathogenic germs of acute post-cataract endophthalmitis.

Its strong bactericidal activity is interesting for efficiently inhibiting pathogen with a single injection in a closed space with fast renewal as anterior chamber.

Its harmlessness on ocular structures has been widely studied, because its intracameral use is current in the United States.

Moxifloxacin seems therefor to be an interesting alternative to cefuroxim.

Bacterial adhesion to intraocular lenses being the first step leading to endophthalmitis, and

*S. epidermidis* being the pathogenic germ the most frequently responsible of endophthalmitis.

The aim of the present *in vitro* study was to compare cefuroxim and moxifloxacin efficiency to inhibiting *S. epidermidis* adhesion to hydrophilic surfaced hydrophobic intraocular lenses (IOL).

## 3.2 Material and Method

### 3.2.1 Bacterial Strains

A clinical *S. epidermidis* strain isolated from a severe post-cataract endophthalmitis (2009 CHU Dupuytren, LIMOGES) was used in this study.

An antibiogram realized on this strain confirmed its sensibility to cefuroxim and moxifloxacin.

*Staphylococcus epidermidis* was used in exponential growth's phase, after determining its growth curve.

During this exponential growth's phase, bacteria were inoculated into 30 test tubes containing 1.5ml of PBS (phosphate-buffered solution) in order to obtain  $10^8$  colony-forming units (CFU)/ml in each tube.

### 3.2.2 Intraocular lenses

Thirty monobloc, multifocal (AT LISA 809MV, ZEISS) lenses were used. There are hydrophilic acrylic lenses (25 % of water) with hydrophobic surface treatment. Lenses diameter was 6mm for optical, 11mm global.

Their flexible monobloc design allows their use in modern phacoemulsification with microincisions non-sutured, in clear cornea.

### 3.2.3 Antibiotics

Antibiotic concentrations used to inhibit bacterial adhesion were cefuroxim 1mg/0.1ml and moxifloxacin 0.16mg/0.1ml. The cefuroxim solution was reconstruction in PBS with powder of cefuroxim.

Posology's choice : in acute endophthalmitis prophylaxis, cefuroxim is already used at this posology after reconstruction with powder of cefuroxim.

Moxifloxacin is marketed in France by BAYER laboratories as Izilox® 400mg/250ml, 0.16mg / 0.1ml. Used like this, moxifloxacin allow a simple use, without preliminary reconstruction.

### 3.2.4 Protocol

#### **3.2.4.1 Groups**

Lenses were separated into 3 groups of 10 lenses each. One group served as control, one was treated with cefuroxim and the last group was treated with moxifloxacin (see below).

#### **3.2.4.2 Bacteria adhesion phase**

A bacterial suspension was grown overnight in BHI (Brain Heart Infusion) media at 37°C, diluted a 100 fold in BHI media and grown up to OD corresponding to  $1.10^8$  cfu/ml.

Lenses were dipped separately into 5ml of the bacterial suspension in exponential growth phase containing  $10^8$  CFU/ml, and were incubated at 37°C for 1 hour without shaking.

#### **3.2.4.3 Inhibition of adhesion phase**

Lenses were rinsed 5 times in 2ml of PBS to remove non-adhering bacteria. Then, lenses were incubated in PBS (control), cefuroxim 1mg/0,1ml or moxifloxacin 0,16mg/0,1ml during 15 minutes at room temperature.

#### **3.2.4.4 Separation phase**

Then, each lens was briefly rinsed once and placed in eppendorf tube containing 1ml PBS. Water sonication for 5 minutes and vortex agitation for 3 min were performed in order to remove bacteria adhering to the lenses. This procedure has been found to remove all adhering bacteria without altering their viability.

#### **3.2.4.4 Bacterial colony counts**

Numeration was performed in triplicate after sonication to estimate the amount of adhering bacteria.

Complete removal of bacteria from the lens was verified by placing the sonicated lens into BHI growth media and grown overnight at 37°C.

A scheme of the protocol of the study is shown in figure n°11

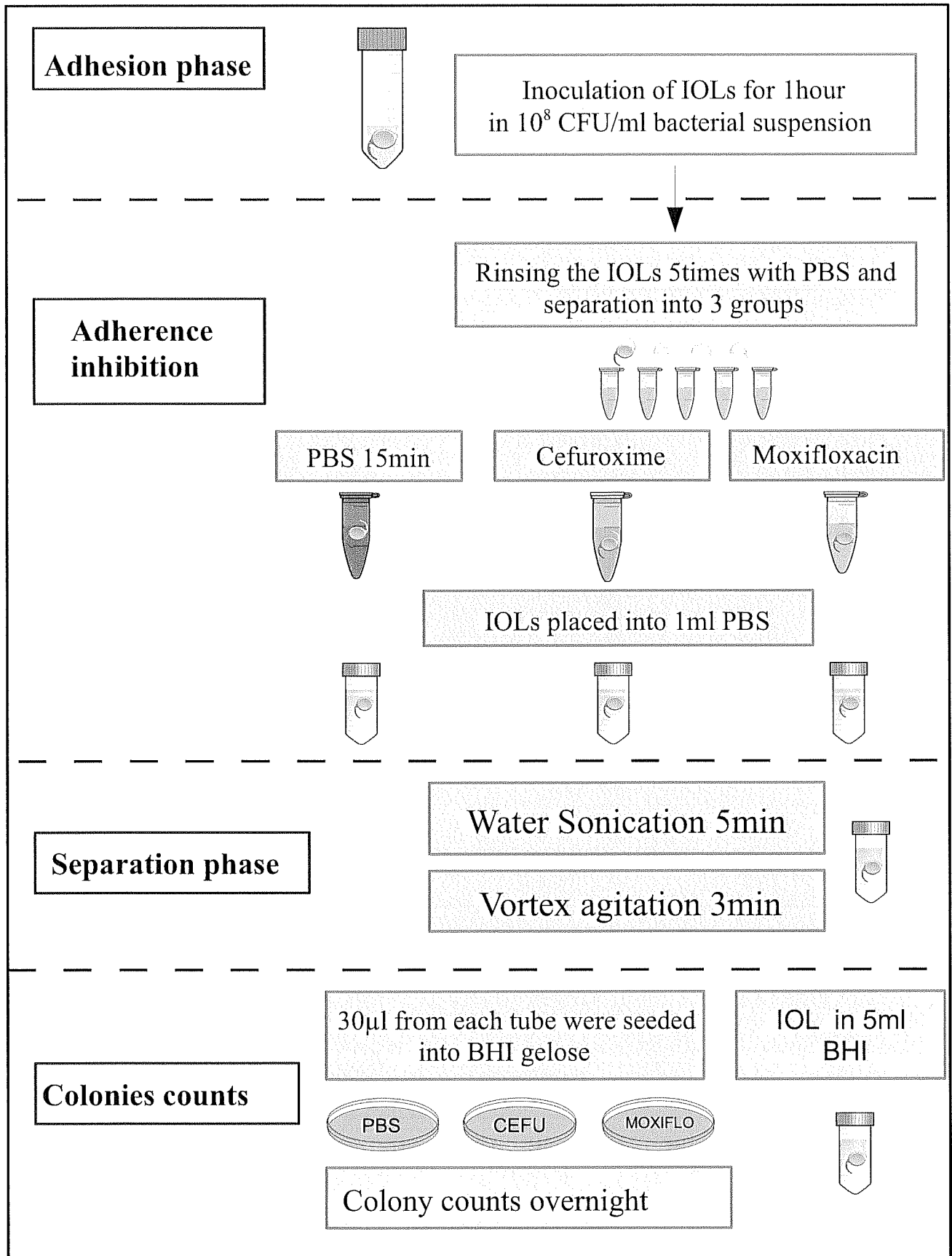


Figure n°11 : study's design

### 3.2.5 Statistical analysis

Comparison between the three groups was performed by a non-parametric Kruskal-Wallis test in order to detect significant difference between groups, without prejudging which group presents such a difference. Then, a Wilcoxon test with paired samples was used to determine in which group is the significant difference. These non-parametric tests presuppose that values do not follow normal law.

These tests are more pejorative than a parametric test as ANOVA and need more sample's disparities in order to judge a significant difference.

A difference between two samples is considered significant if value of  $p < 0.05$ .

### **3.3 Results**

*S. epidermidis* adhered efficiently to the lenses in the absence of any treatment with an average of  $48.17 \times 10^3 \pm 5.54 \times 10^3$  bacteria recovered from the lenses.

No bacterial growth was seen when the sonicated IOL was incubated in BHI (see materials and methods), indicated that all the adhering bacteria were removed from the lenses.

When treated with cefuroxim (at the usual endophthalmitis prophylaxis concentration of 1mg/0.1 ml), the average number of bacteria recovered from the lenses was 144.22 cfu  $\pm$  144.09, and 15.65 CFU  $\pm$  21.76, when treated with moxifloxacin (Table n°8).

Antibiotics	n	Mean	Standard déviation	Median
<b>Cefuroxim</b>	10	144.22	144,09	100
<b>Moxifloxacin</b>	10	15.65	21.764	0
<b>PBS</b>	10	$48.17 \times 10^3$	$5.54 \times 10^3$	$18 \times 10^3$

**Table n° 8 : Statistics in 3 groups**

When the control group was compared to antibiotic groups, there was a significant difference ( $p < 0.001$ ) (Figure n°12).

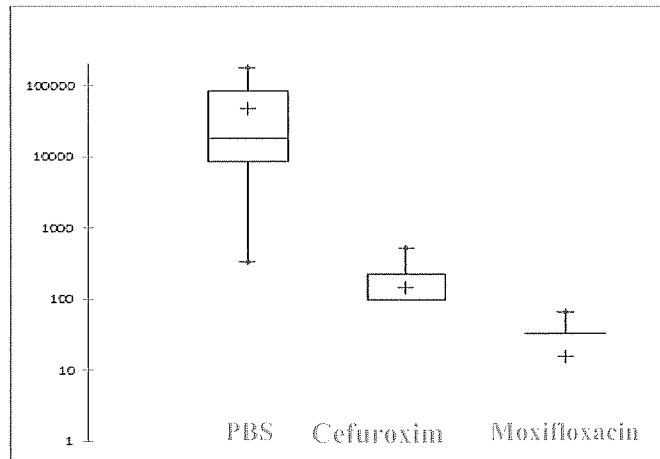


Figure n° 12: Effect of the 3 treatment on bacterial adhesion according to IOL groups

Furthermore, the Kruskal-Wallis test of variance analysis showed a significant difference between the cefuroxim and moxifloxacin groups ( $P < 0.05$ ). The Wilcoxon statistical test with paired samples confirmed that the moxifloxacin effect on bacterial adhesion inhibition was stronger than that of cefuroxim ( $P < 0.001$ ).

These results thus confirm that treatment with cefuroxim and moxifloxacin are efficient in decreasing bacterial adhesion. Furthermore, they indicate that moxifloxacin seems to be more efficient than cefuroxim. (Figure n°13)

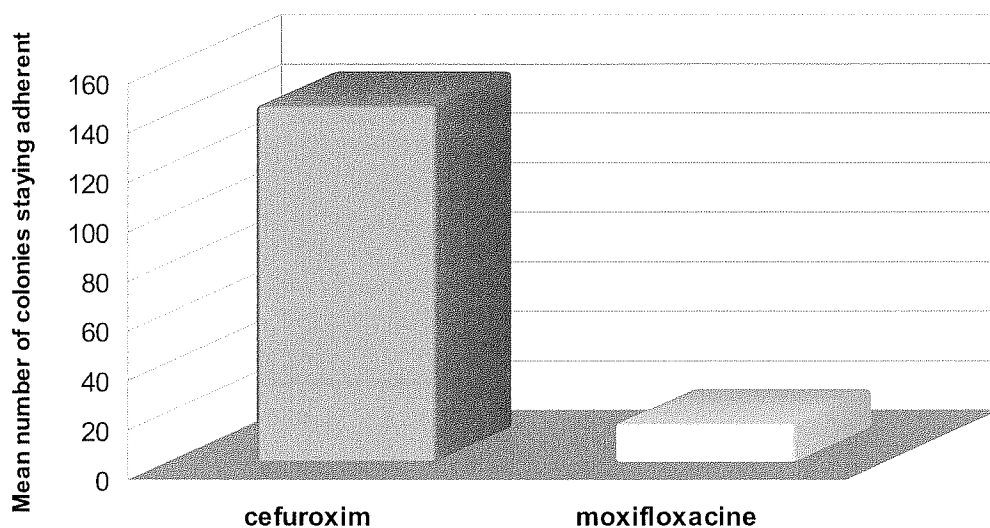


Figure n°13 : effect of the 2 antibiotics on bacterial adhesion. CFU's number still adhering after

## treatment

Intraocular lenses contamination with *S. epidermidis* suspension containing  $10^8$ CFU / ml caused a massive bacterial adhesion on their surface. This adhesion was seen in control group which was not treated with any antibiotic.

Table n°7 shows the average number of present colonies in drops of 30µl, for each lens, and the extrapolation to 1ml which corresponds to the real number of bacteria still adhering after treatment for every single implant and the average for every group.

	IOL 1	IOL 2	IOL 3	IOL 4	IOL 5	IOL 6	IOL 7	IOL 8	IOL 9	IOL 10	Mean
<b>Cefuroxim</b>											
CFU /30µl	5,33	0,00	11,33	6,33	6,33	7,66	7,66	0,00	0,00	9,33	5,40
CFU /ml	177,70	0,00	377,70	211,10	211,10	76,66	76,66	0,00	0,00	311,10	144,20
<b>Moxifloxacin</b>											
CFU /30µl	1,33	0,00	1,00	0,33	0,66	1,66	0,66	0,00	0,33	0,33	0,63
CFU /ml	44,40	0,00	33,30	11,10	22,20	16,60	6,66	0,00	11,10	11,10	15,65
<b>PBS</b>											
CFU /30µl	256,66	116,66	410,00	440,00	3 033,33	866,66	5 200,00	26,66	1 233,33	2 866,66	1 445,00
CFU /ml	8 555,55	3 888,89	13 666,66	14 666,66	101 111,11	28 888,89	173 333,33	888,89	41 111,11	95 555,55	48 166,66

Figure n°7 : Result for the 30 IOL (intraocular lenses).

## 3.4 Discussion

In this *in vitro* study, we investigated the potential inhibition effect of the antibiotics cefuroxim and moxifloxacin on *S. epidermidis* adhesion to hydrophilic, surfaced hydrophobic intraocular lenses. During a phacoemulsification, the germs belonging to the external ocular flora might penetrate into the anterior chamber. Even if the contamination rate is high, there are not many endophthalmitis cases, probably because of the weak virulence of microorganisms, of the smalls amounts of bacterial inoculum and because of the anterior chamber anti-microbial properties.

R Sririvasan and al. showed that after a phacoemulsification, 46.25 % of operated eyes presented an anterior chamber bacterial contamination (*S. epidermidis* in 62 % of the cases) [52].

Thus, despite of phacoemulsification technical progress, which limits flows exchanges by maintaining a negative pressure gradient between anterior and exterior chamber, peroperative contamination of anterior chamber persists, and the endophthalmitis risks too.

Nowadays, it is recognised that bacterial adhesion to intraocular lenses is correlated to acute



post-cataract endophthalmitis risk [5]. However, bacterial adhesion is a complex process depending on multiple factors, such as micro-organism capacity to make a biofilm, its affinity for biomaterials, depending on the electric loads that the couple intraocular lens/bacteria expresses on their surface. Indeed, *S. epidermidis* presenting generally an hydrophilic character (negatively charged on the surface), adheres more easily on hydrophobic biomaterials [27]. Previous studies of adhesion inhibition have already been performed with hydrophobic lenses, but never on hydrophilic ones. Other factors influence widely bacterial adhesion, the surface lenses irregularity (multifocal IOL) or the polypropylene presence, both facilitating adhesion. Intraocular lenses contamination results from two steps; an immediate reversible primary adhesion, as soon as bacteria are on contact with intraocular lens surface. This adhesion becomes irreversible within 4 to 12 hours, with the biofilm apparition [27,42]. To prevent bacterial colonization, it is essential to act before bacterial adhesion irreversibility. It justifies the use of strongly bactericidal antibiotics at the precise moment the intraocular lens is implanted. The ESCRS retrospective and multicentric study, led on 16,603 cataract surgeries demonstrated that an injection of 1mg cefuroxim reduced endophthalmitis risk by a factor of 4.92 (IC95 %, [1.87-12.9], 0.07 % with cefuroxim vs 0.34 % in control group) [18]. Based on this major study, cefuroxim use became since 2011 an AFSSAPS' recommendation in France for every single patient operated from cataract whom do not present contraindication to cephalosporin administration.

Since then, many studies have confirmed the intracameral cefuroxim strong preventive effect. G. Barreau and al. notably made the case in a study on 5,115 cataract surgeries, that endophthalmitis incidence without cefuroxim then with cefuroxim were respectively 1.2 % and 0.44 % [7].

Once the preventive effects were proved for cefuroxim, authors studied its tolerance. Cefuroxim harmlessness on eye's anterior and posterior segments, used at 1mg dose seems to be the rule. Lam and al. showed for example, that on 129 eyes operated without peroperative complications, the corneal endothelial cells countings and the macular thickness measures stayed unchanged after cefuroxim use [30]. Though, several macular oedema cases were described after usage of cefuroxim overdoses these dosage errors arising from reconstruction mistakes from the cefuroxim powder [13,14]. This retinal toxicity might cause a definitive central destruction of photoreceptors, with a huge visual acuity decline.

In other countries, in particular in the United States or in Japan, intracameral moxifloxacin is

more widely use. There is no consensus for the posology used because surgeons often use a collyre eye drops with moxifloxacin which they dilute to allow intracameral administration. Concentration usage mostly often found in the literature seems to be 0.5mg/0.1ml.

In this study, we chose to use moxifloxacin at a 0.16mg / 0.1ml dosage to avoid any reconstruction manipulation from Izilox ® solution for intravenous injection. Moxifloxacin has a fast bactericidal activity, and a wider antibacterial action spectra including Gram-positive, Gram negative and anaerobics bacteria. Its preventive effect on acute endophthalmitis has also been studied. Matsuuara K. and al, in their study realized in Japan, demonstrated on 18,000 eyes operated for cataract that endophthalmitis incidence is 3-fold lower when using moxifloxacin (50 to 500mcg/ml) [36]. However, there are no large-scale multicenter studies, demonstrating moxifloxacin efficiency, as those realized for cefuroxim.

However, moxifloxacin harmlessness has been the subject of many studies, and all agreed on the absence of deleterious effects caused by moxifloxacin intracameral injection, even when used at high concentrations. Arbisser and al. estimated the eye tolerance for moxifloxacin (0,1mg / 0,1ml) intracameral injection at the end of cataract. Corneal light, intraocular pressure and macular thickness measured by optical coherence tomography (OCT) remained unchanged in post-operating. [4]. Moxifloxacin seems to offer way more advantages in terms of tolerance and efficiency than cefuroxim.

Two recent studies compared the efficiency of these 2 antibiotics. A Turkish study led by Karadag in 2009, found a stronger inhibitive activity for moxifloxacin (0,1mg / 0,1ml) compared to cefuroxim (1mg / 0,1ml) on *S. epidermidis* adhesion to hydrophobic acrylic lenses. The average number of bacteria on intraocular lenses treated with cefuroxim or with moxifloxacin were  $29.9 \times 10^3$  (SD  $1.16 \times 10^3$ ) and  $0.41 \times 10^3$  (SD  $0.05 \times 10^3$ ) respectively compared to  $1.398 \times 10^6$  without treatment [24]. Another study, from Benbouzid and al. realized done in 2 012 in Lyon on acrylic hydrophobes lenses, found similar results with an average number of bacteria on intraocular lenses of  $117 \times 10^3$  (SD  $5.24 \times 10^3$ ) for the cefuroxim group (1mg/0.1ml) and of  $25 \times 10^3$  (SD  $0.12 \times 10^3$ ) for the moxifloxacin group (0.5mg / 0.1ml). compared to  $3.61 \times 10^5$  without treatment [9] (table 9).

Etude	PBS	Céfuroxime	Moxifloxacine
Karadag	1398000	29900	410
Benbouzid	361000	117000	25000
Limoges	48160	145	16

**Table n°9 : Comparison of the 3 studies' results (the numbers are average number of CFU staying on**

**lenses despite specific treatment).**

These two studies on hydrophobic lenses confirmed that both cefuroxim and moxifloxacin, significantly reduce *S. epidermidis* adhesion on these intraocular lenses, with a higher efficacy for moxifloxacin.

Contrary to these previous studies, we used in our work hydrophilic intraocular lenses. The moxifloxacin dosage was a 0.16mg / 0.1ml dosage, a dose at which moxifloxacin seems to be deprived of negative effects on eyes. Although we had a weaker bacterial adhesion due to hydrophilic material choice, known to limit *S. epidermidis* adhesion capacities REF, we found that both antibiotics had a strong anti-adhesive activity on *S. epidermidis*. We also showed moxifloxacin superiority in the inhibition of *S. epidermidis* adhesion to hydrophilic intraocular lenses, as observed for hydrophobic lenses.

In clinical practices, despite overdoses risks with cefuroxim due to reconstruction mistakes, cefuroxim has also other limits. Endophthalmitis cases linked to cefuroxim resistance in certain gram positive bacteria were reported [10]. If considering other pathogenic agents, less frequently involved in endophthalmitis, cefuroxim seems to have limits with micro-organisms resistant to betalactams but that could be sensitive to other antibiotics, including fluoroquinolones. Compared with cefuroxim, moxifloxacin offers the benefits of a wider spectra of action, a stronger bactericidal activity, and a lower risk of resistance development . All these properties show indicate that moxifloxacin may be a real good alternative to cefuroxim, notably in case of cephalosporin allergy.

### **3.5 Conclusion**

Bacterial adhesion to intraocular lenses surfaces during their implantation is the first step to acute endophthalmitis pathogenesis. Inhibiting this adhesion at the initial phase, before its irreversibility, represents the best preventive way against acute endophthalmitis. Our study which investigated cefuroxim and moxifloxacin anti-adhesive effect on *S. epidermidis* adhesion on hydrophilic lenses, shows a superiority for moxifloxacin. In the current context, while cefuroxim clinical efficiency is admitted and is already widely used, we could however include moxifloxacin intracameral injection in our practices in case of cefuroxim counter-indication, in order not to leave patient operated for cataract without preventive intracameral antibiotic treatment.

## 4. PROTOCOLE DETAILLE DES MANIPULATIONS

### 4.1 Lentilles intraoculaires

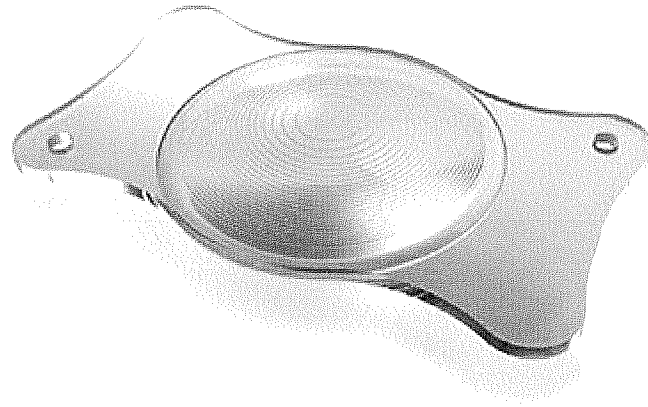


Figure n°14 : LIO AT LISA 809MV, ZEISS

30 Lentilles intraoculaires multifocales diffractives, monobloc (AT LISA 809MV, ZEISS), ont été utilisées. (Figure 14)

Leur conception monobloc souple permet leur utilisation en chirurgie micro-incisionnelle jusqu'à 1,5mm. Ces lentilles sont faites d'acrylique hydrophile (25% d'eau) avec un traitement de surface hydrophobe.

L'adhésion du *Staphylococcus epidermidis* devrait être limitée par le biomatériau hydrophile, mais facilitée par la présence de sillons de multifocalité à la surface de la lentille.

### 4.2 Caractérisation de l'espèce bactérienne

Recueil d'une souche clinique de *Staphylococcus epidermidis* responsable d'un cas sévère d'endophtalmie post-opératoire de cataracte, en 2009, au CHU de Limoges, prélevée dans le vitré.

La souche avait été cryoconservée au laboratoire de bactériologie.

*Staphylococcus epidermidis*

N° de souche : N184 22

#### 4.2.1 Antibiogramme :

Pénicilline G	$\geq 0,5$	R	Oracilline
Oxacilline	$\leq 0,25$	S	Bristopen
Kanamycine	$\leq 4$	S	Kanamycine
Tobramycine	$\leq 1$	S	Nebcine
Gentamicine	$\leq 0,5$	S	Gantalline, Sisolline
Tétracycline	2	R	Tetracycline, Hexacycline
Erythromycine	$\leq 0,25$	S	Erythrocline
Lincomycine	$\leq 1$	S	Lincocine
Pristinamycine	$\leq 0,5$	S	Pyostacine
Ofloxacine	$\leq 0,5$	S	Oflocet
Trimeth-Sulfméthoxa	$\leq 10$	S	Bactrim
Rifamycine	$\leq 0,5$	S	Rifadine
Nitrofurantoïne	$\leq 16$	S	Furadoïne
Fosfomycine	$\leq 8$	S	Fosfocine
Vancomycine	2	S	Vancocin
Teicoplanine	4	S	Targocid

Tableau n°10 : Antibiogramme du *S. epidermidis* clinique.

#### 4.2.2 Courbe de croissance :

1. Mise en culture : Une colonie de *Staphylococcus epidermidis* est prélevée sur gélose au sang, et mise en suspension dans 5ml de BHI ( Brain Heart Infusion).
2. Après incubation 1 nuit dans une étuve à 37°C, la mesure de la Densité optique (DO) de la suspension bactérienne est réalisée grâce à un spectrophotomètre.
3. On effectue ensuite une dilution avec du BHI pour obtenir une DO autour de 0,05. La mesure de la DO est contrôlée à intervalles réguliers (30min), avec réalisation d'une dilution à 0,1 à partir de DO = 0,8 pour éviter la sous-estimation de la DO par le spectrophotomètre.

Ce protocole de courbe de croissance a été répété à 3 reprises pour effectuer une moyenne.

**Résultats courbe de croissance (figure n° 15) :**

Temps	0	60	90	120	160	200	230	270
22T1	0,116	0,18	0,32	0,621	1,23	1,99	2,91	4
22T2	0,11	0,182	0,358	0,729	1,52	2,4	3,39	4,04
22T3	0,114	0,199	0,391	0,788	1,61	2,69	3,33	4,06

	345	405	465	495	1470
22T1	5,03	4,83	4,72	4,62	4,97
22T2	4,43	4,46	4,28	4,21	5,1
22T3	4,48	4,25	4,36	4,18	6,24

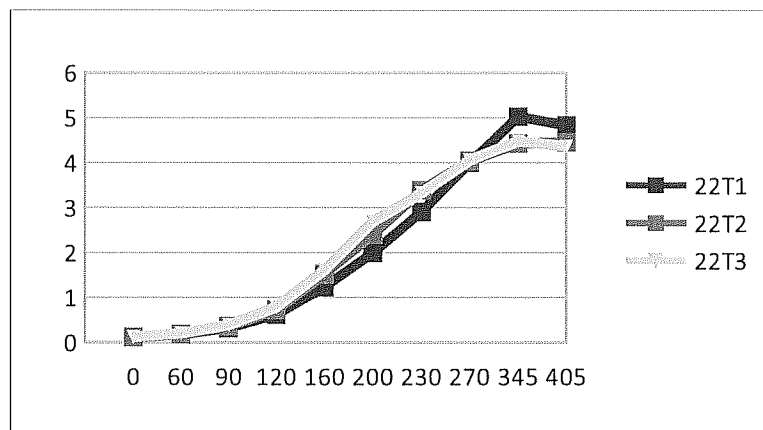


Figure n°15 : courbe de croissance du *Staphylococcus epidermidis*

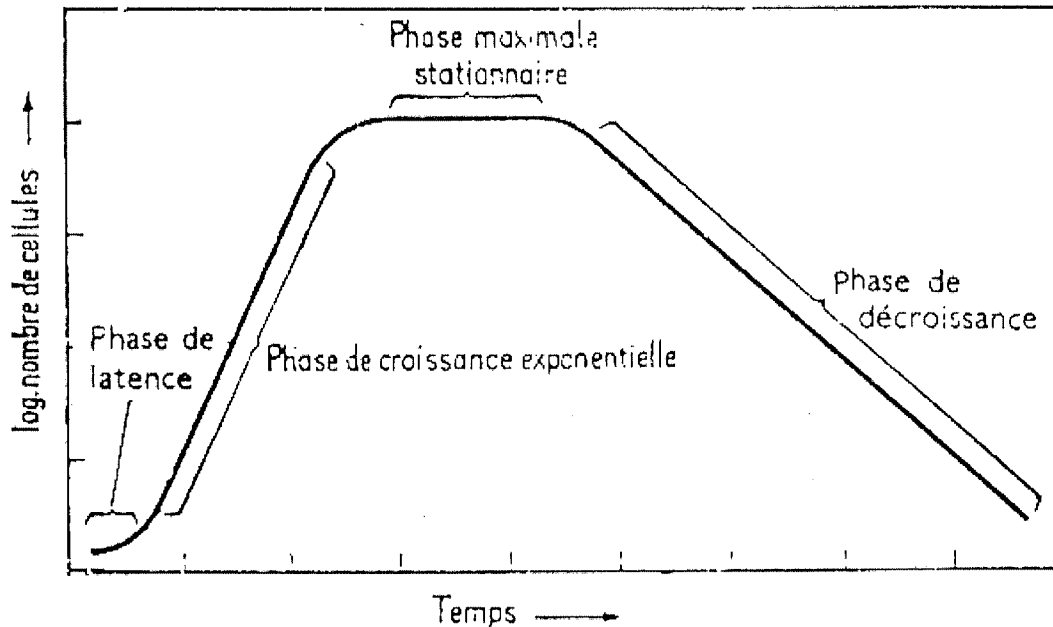
**Conclusion sur la courbe de croissance de notre espèce de *Staphylococcus epidermidis* :**

La courbe de croissance de notre *Staphylococcus epidermidis* en milieu liquide est conforme à toute croissance des *Staphylocoques spp.* (Figure n°16)

En effet on peut distinguer les différentes phases qui composent la courbe

1. Phase de latence initiale : le taux de croissance nul. La durée de cette phase dépend de l'âge des bactéries et de la composition du milieu.
2. Phase d'accélération : il se produit une augmentation de la vitesse de croissance.
3. Croissance exponentielle : le taux de croissance atteint un maximum. Le temps de doublement des bactéries est le plus court. La masse cellulaire est représentée par des cellules viables.
4. Phase de ralentissement : la vitesse de croissance régresse. Il y a un épuisement du milieu de culture et une accumulation des déchets. Il existe un début d'autolyse des bactéries.
5. Phase maximale stationnaire : le taux de croissance devient nul. Les bactéries qui se multiplient compensent celles qui meurent.

6. Phase de déclin : le taux de croissance est négatif. Toutes les ressources nutritives sont épuisées. Il y a accumulation de métabolites toxiques. Il se produit une diminution d'organismes viables et une lyse cellulaire.



**Figure n°16 : Etapes de la croissance des *Staphylococcus spp.***

Il apparaît donc que notre espèce de *Staphylococcus epidermidis* arrive en phase de croissance exponentielle 120 minutes après la dilution de bactéries en phase stationnaire. La densité optique mesurée autour de 120 min avoisine 1.

La phase de croissance exponentielle étant celle où la multiplication bactérienne est la plus intense, nous choisissons de toujours utiliser des bactéries en phase exponentielle pour réaliser nos manipulations sur lentilles intraoculaires.

Nous utiliserons donc une culture overnight, que nous diluerons pour obtenir une  $DO_{600}$  à 0,2 avant d'attendre 120 min pour obtenir une suspension bactérienne en phase exponentielle.

### **4.2.3 Production de biofilm**

#### **Protocole de mise en évidence du biofilm par solution de cristal violet 0,1 %:**

- Mise en culture
- Mesure de la DO initiale « overnight » puis dilution pour  $DO_{600} = 0,2$  dans du LB
- Vortex
- Dépôt de 200 $\mu$ l de LB, 200 $\mu$ l de suspension bactérienne à  $DO = 0,2$  dans 4 puits sur microplaque.

- Incubation 24h à 37°C
- Biofilm visible à l'œil nu au fond des puits
- Lavage des puits 2 fois avec du PBS 1 %
- Séchage de la microplaque à 55°C
- Dépôt de 200µl de cristal violet à 0,1 % dans chaque puit
- 10min à température ambiante
- Rinçage de chaque puit 2 fois par PBS
- Dépôt de 200µl d'éthanol 70° dans chaque puit
- Lecture de la DO à 584nm

**Résultats :** LB (étalon)  
DO 22T = Err

**Conclusion :** Cette technique d'identification du biofilm ne nous a pas permis d'affirmer la formation de biofilm par cette souche de *Staphylococcus epidermidis*. Le biofilm immature adhérent aux microplaques était peut-être trop fragile pour résister au lavage. Le biofilm nous a semblé visible macroscopiquement au fond des puits. Une technique sur support de polystyrène serait certainement plus appropriée pour mettre en évidence la formation de biofilm par cette espèce de *Staphylococcus epidermidis*.

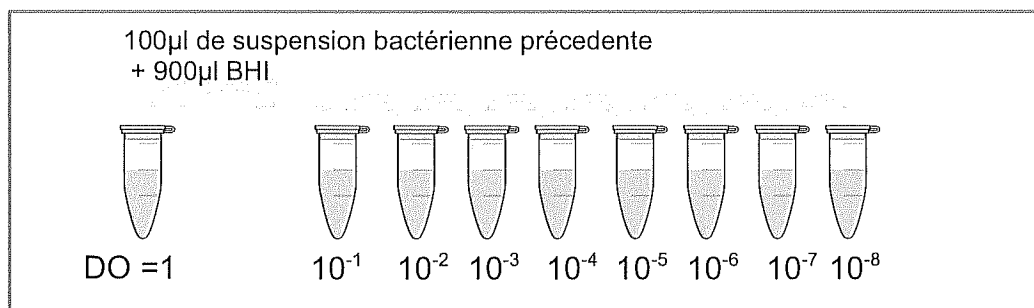
#### 4.2.4 Comptage des colonies pour trouver quelle DO correspond à 10<sup>8</sup> CFU/ml

J0 - Mise en culture d'une colonie de *S. epidermidis* dans 5 ml de BHI

J1 - Mesure de la DO « overnight » (DO o/n)

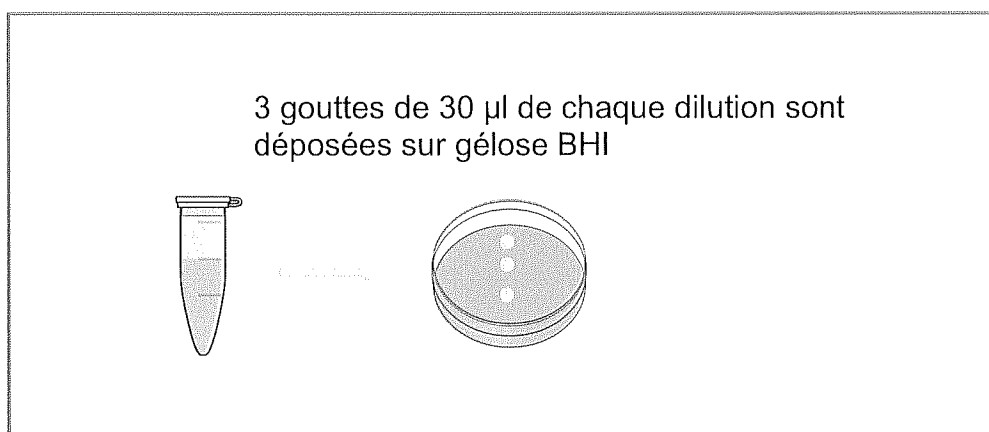
- Dilution pour DO = 1 Ex :  $DO_i = 1,13 \rightarrow 884\mu\text{l}$  de culture + 116µl de LB.

- A partir de 1ml de suspension bactérienne à DO = 1, on effectue 8 dilutions à 10<sup>-1</sup> dans des tubes de 1ml, en prélevant 100µl de culture diluée avec 900µl de LB à chaque fois.





- Prélèvement de 3 gouttes de 30µl de chaque tube pour dépôt sur 3 boîtes de gélose BHI



- Incubation des boîtes 24h à 37°C.

J2 - Numération des colonies à la dilution  $10^{-6}$  :

Résultats : 25/30/31 moyenne = 29.  $10^6$  CFU à DO =2 dans 30µl

Donc  $1.10^8$  CFU/ml correspond à une DO = 0,21

Ce protocole est réalisé plusieurs fois à différentes DO initiales, donc différentes phase de croissance bactérienne pour obtenir une moyenne fiable.

DO initiale	Boite 1	Boite 2	Boite 3	Comptage à	Moy pour DO=1	Pour $10^8$ CFU/ml
0,8	61	52	53	1,00E+005	6,92E+006	0,43
2,02	25	30	31	1,00E+006	1,42E+007	0,21
1,65	34	22	22	1,00E+006	1,58E+007	0,19
1,23	12	12	12	1,00E+006	1,20E+007	0,25
1,61	16	16	16	1,00E+006	1,60E+007	0,19
1,99	12	12	12	1,00E+006	1,20E+007	0,25
2,69	6	6	6	1,00E+006	6,00E+006	0,5
4,35	18	20	17	1,00E+006	1,83E+007	0,16
<b>Moy</b>						<b>0,27</b>

Tableau n°11 : Résultats des comptages pour évaluer quelle DO correspond à  $10^8$  CFU/ml

### Conclusion :

Pour obtenir une suspension bactérienne à  $10^8$  CFU/ml, il nous faut diluer les cultures en phase exponentielle à une DO= 0,3.

## **4.3 Protocole de Sonication**

La sonication a pour but de décrocher toutes les bactéries ayant adhéré à l'implant après son inoculation dans une solution de bactéries et son traitement par antibiotique, pour compter leur nombre, après étalement sur gélose.

La sonication doit décrocher toutes les bactéries sans les tuer, pour pouvoir les compter. Il convient donc de déterminer par un test de survie le temps de sonication et la puissance maximale non bactéricide. Dans un deuxième temps on vérifie par un test de décrochage que la sonication effectuée sans tuer de bactéries décroche effectivement toutes les bactéries adhérentes aux lentilles intra-oculaires.

### **4.3.1 Test de survie :**

**Objectif : trouver le temps et la puissance maximale de sonication non bactéricide**

**J0 :** Mise en culture de *S. epidermidis*

**J1 :** Mesure de DO o/n :

- Dilution pour obtenir 4,5ml à  $10^8$ CFU/ml. Soit à DO=0,30.
- Répartition dans 4 tubes de 1ml de suspension bactérienne à  $10^8$ CFU/ml
- Le tube n°1, témoin, n'est pas soniqué. Le tube n°2 est soniqué 2 min, le tube n°3 est soniqué 5min et le tube n°4 est soniqué 10min.
- A partir de chaque tube sont réalisés des dilutions au 1/10e jusqu'à  $10^{-8}$ .
- 3gouttes de 30µl des dilutions  $10^{-5}$ ,  $10^{-6}$  et  $10^{-7}$  pour chaque durée de sonication sont disposées sur gélose BHI.

**J3 :** Numération des colonies formant des unités issues des solutions bactériennes aux différents temps de la sonication.

Le protocole du test de survie est schématisé dans la figure n°17.

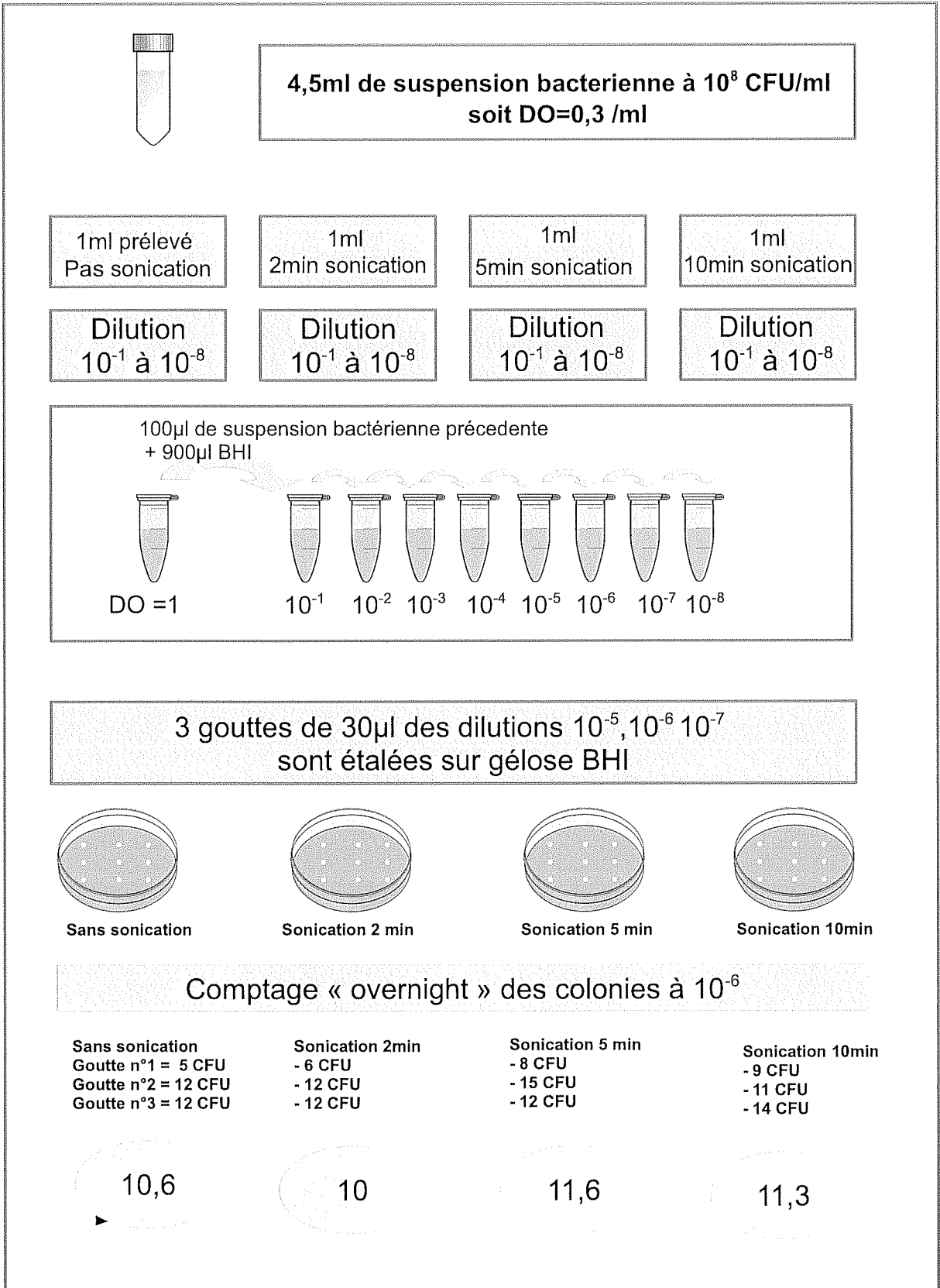


Figure n°17 : Test de survie des bactéries à la sonication.

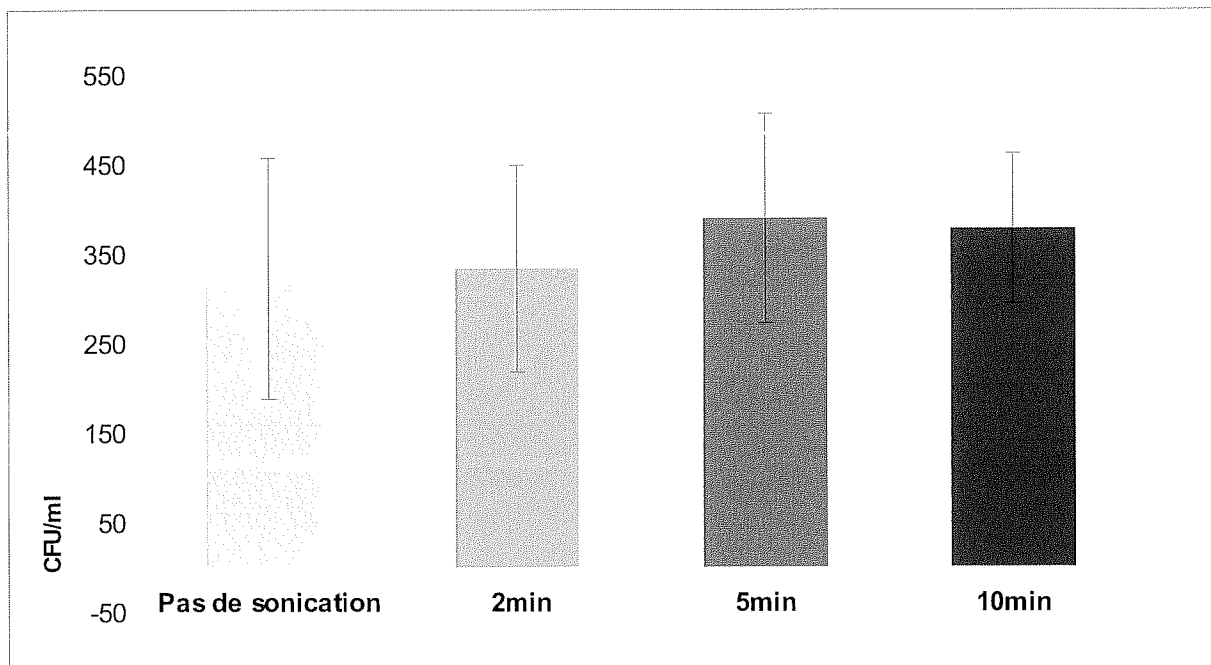
## Résultats du test de survie:

### 1. comptage des colonies (tableau n°12)

	Pas de sonication	2min	5min	10min
CFU/ml	167	200	267	300
CFU/ml	400	400	500	367
CFU/ml	400	400	400	467
<b>Moyenne</b>	<b>322</b>	<b>333</b>	<b>389</b>	<b>378</b>

**Tableau n°12 : Numération des CFU/ml à la dilution 10<sup>-5</sup>**

Le nombre de colonies présentes après les différents temps de sonication est stable, et identique au nombre de colonies présentes dans la suspension bactérienne qui n'a pas été soniquée (Figure n°18).



**Figure n°18 : Numération des CFU/ml à la dilution 10<sup>-5</sup>**

**Conclusion du test de survie :** survie totale des bactéries à 10min de sonication à puissance maximale.

### 4.3.2 Test de décrochage

**Objectif : vérifier que la sonication effectuée sans tuer de bactéries décroche effectivement la totalité des bactéries adhérentes à la lentille intraoculaire.**

**J0 :** mise en culture de *S epidermidis*

**J1 :** Mesure de la Do initiale

- Préparation de 5ml de suspension bactérienne à  $10^8$ CFU/ml.
- Inoculation IOL 1heure dans 5ml decette suspension à  $10^8$ CFU/ml.
- 5 rinçages de la lentille intraoculaire sont effectués dans 2ml de PBS.
- La lentille intraoculaire est ensuite placée dans 1ml de PBS.
- Sonication 5minutes à puissance maximale qui doit décrocher les bactéries adhérentes.
- La lentille est placée dans un nouveau tube de 1ml de PBS
- Le liquide de sonication est dilué au 1/10 5 fois
- 3 gouttes de 30  $\mu$ l de chaque dilution sont déposées sur boite.
- La lentille est à nouveau soniquée 5 min (total=10min)
- le liquide de sonication est également dilué et 3 gouttes de chaque dilution mises sur boite.
- La lentille intraoculaire est placé en culture sur milieu riche (BHI) à l'étuve à 37°C.

**J2 :** Mesure de la DO overnight du milieu BHI dans lequel l'implant est resté. Si la DO est nulle il ne reste pas de bactérie sur l'implant, elles auront donc toutes été décroché après 5 ou 10 min de sonication. Si la DO est positive, toutes les bactéries n'auront pas été décrochées par 10 min de sonication à puissance maximale.

Le protocole du test de décrochae est schématisé dans la figure n°19.

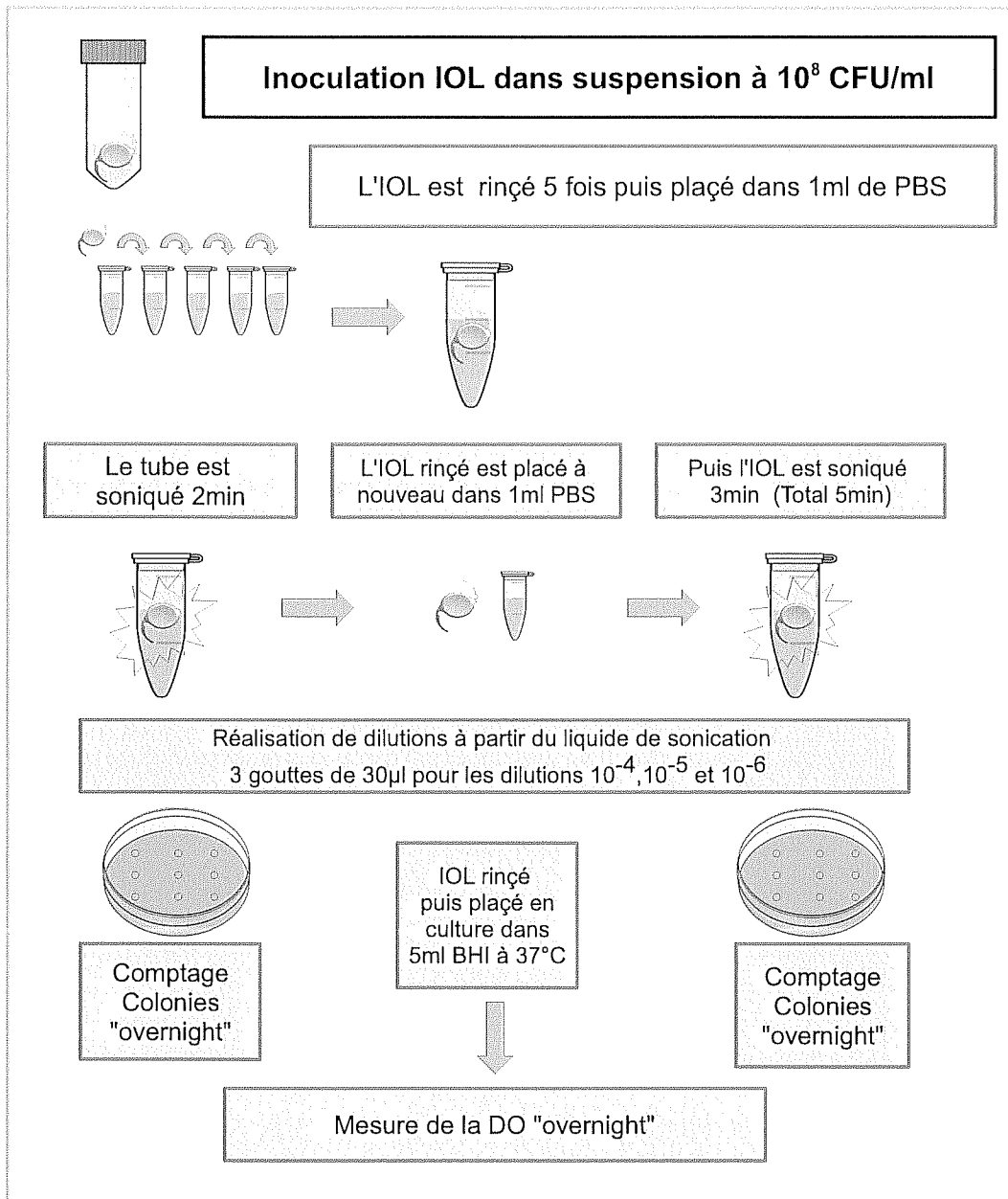


Figure n°19 : Test de décrochage des bactéries de la surface de la lentille intraoculaire.

**Résultats du test de décrochage pour la souche 22T :**

1. comptage des colonies

	Sonication 2 min	Sonication 5min	Sonication 10min
CFU/ml	23331	233	33
CFU/ml	16665	100	67
CFU/ml	26664	167	100
<b>Moyenne</b>	<b>22198</b>	<b>167</b>	<b>67</b>

Tableau n° 13 : Résultats du test de décrochage

Comme le montre la figure n°20 le nombre de colonies détachées après 5min est négligeable.

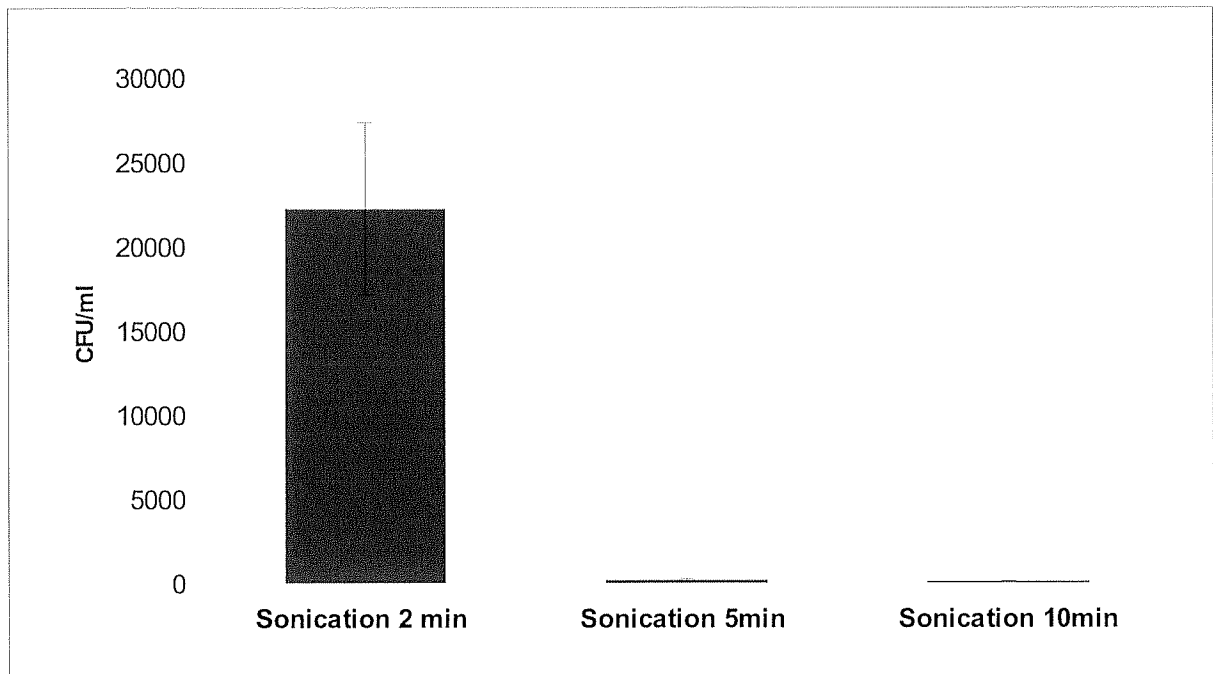


Figure n°20 : Résultats du test de décrochage

2. Mesure de la DO « overnight » du BHI + lentille intraoculaire.

**DO = 0,005**

**Conclusion du test de décrochage pour la souche 22T:**

Le milieu BHI est resté stérile, toutes les bactéries ont donc été détachées. Le nombre de colonies détachées après 5minutes de sonication est négligeable. Donc, 5minutes de sonication à puissance maximale suffiront à décrocher les bactéries adhérentes aux LIO.

**4.3.3 Conclusion du protocole de sonication :**

5 minutes de sonication à puissance maximale permettent de décrocher l'essentiel des bactéries ayant adhérer à un implant, sans être bactéricide.

Lors des manipulations nous procéderons donc à 5minutes de sonication maximale.

#### 4.4 Test préliminaire sur 3 LIO

J0 - Mise en culture d'une colonie de *S. epidermidis* dans 5ml de BHI (figure n°21)

J1 - Mesure de la DO « overnight »

- Préparation de 6ml d'une suspension bactérienne à  $10^8$  CFU/ml
- Préparation des antibiotiques avec réalisation d'une dilution de 1500mg de céfuroxime pour obtention d'une suspension à 1mg/0,1ml.
- Inoculation de 3 LIO dans 1,5ml de suspension bactérienne à 37°C pendant 1 heure sans agitation
- Retrait des LIO et réalisation de 5 rinçages dans 1ml de PBS
- Les LIO sont plongées dans les bains d'antibiotiques ou de PBS pour la LIO témoin pendant 15 min à température ambiante.
- Retrait des 3 LIO, réalisation d'un rinçage PBS
- Mise en suspension de chaque LIO dans 1 ml de PBS pour préparation à la sonication
- Sonication des 3 tubes 5 minutes, à puissance maximale
- Agitation vortex de chaque tube 3 min
- Réalisation de dilutions pour chaque tube  $10^{-1}$  et  $10^{-2}$
- Dépôt sur boîte de gélose LB de 3 gouttes de 30 $\mu$ l de chaque dilution pour chaque tube.
- Lecture des boîtes à 24h.

#### Résultats du test préliminaire :

	Céfuroxime	Moxifloxacine	PBS
Goutte 1	8	2	250
Goutte 2	5	1	240
Goutte 3	3	1	280
Moyenne	<b>5,33</b>	<b>1,33</b>	<b>256,66</b>

Tableau n°14 : Résultats du test préliminaire sur 3 LIO

#### Conclusion du test préliminaire :

Le nombre de bactéries résistant au traitement antibiotique est faible pour les 2 antibiotiques. L'efficacité contre l'adhésion bactérienne est importante puisque seulement 2 % des bactéries restent adhérentes sur la lentille intraoculaire traitée par céfuroxime et 0,5 % sur la lentille traitée par moxifloxacine.



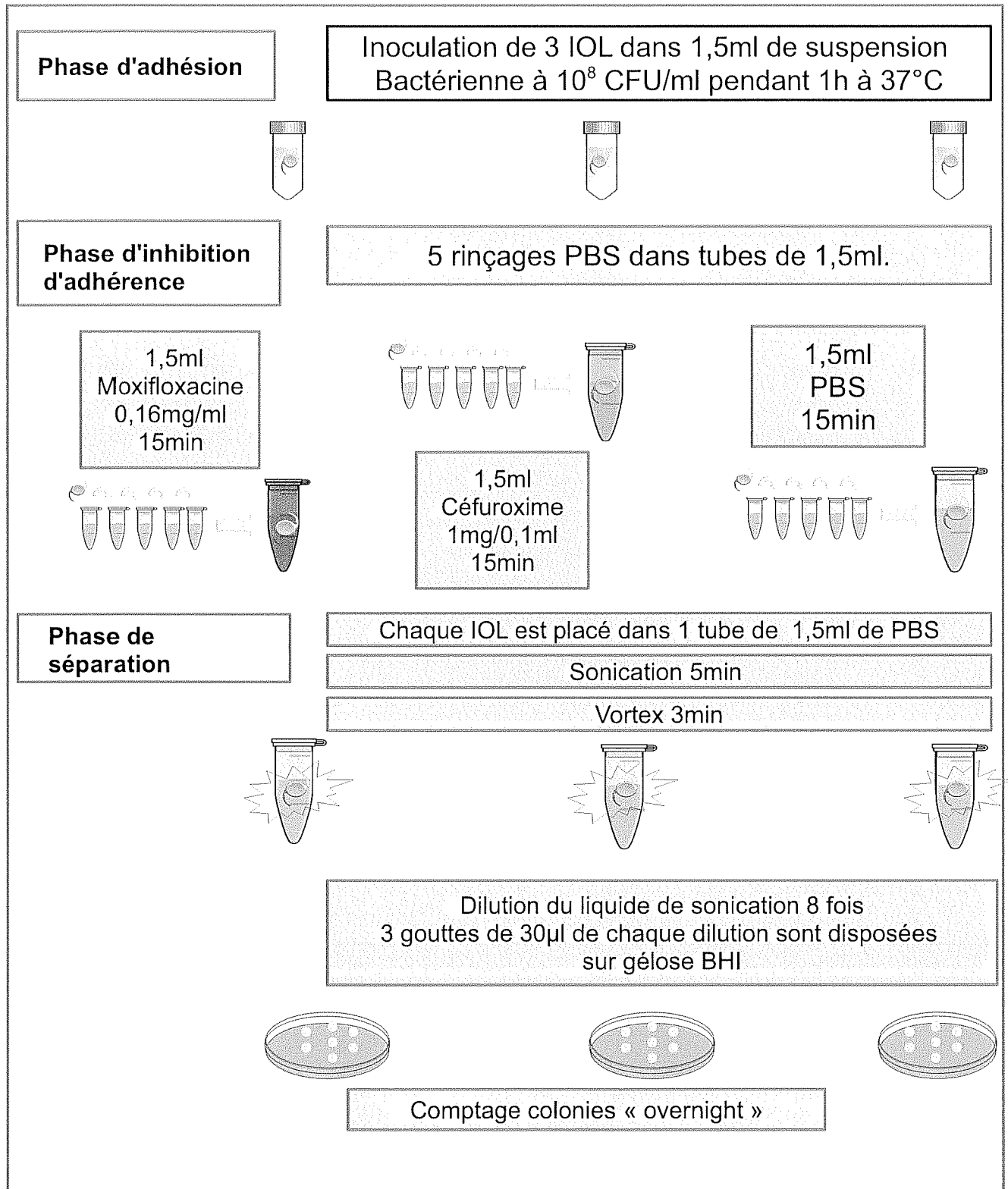


Figure n°21 : Protocole détaillé du test préliminaire sur 3 LIO

Les résultats pour ces 3 lentilles seront inclus pour les analyses statistiques.

#### **4.4 Protocole final sur 30 lentilles intraoculaires**

Les trente lentilles intra-oculaires ont été séparées en 3 groupes de 10 IOL, un groupe traité par moxifloxacin, un groupe traité par céfuroxime et un groupe témoin traité par PBS.

Les 10 lentilles intraoculaires de chaque groupe ont été utilisées en séances de manipulations, soit à chaque séances une lentille de chaque groupe, le protocole reste donc celui de l'étape préliminaire sur 3 lentilles intraoculaires.

Le protocole défini a été scrupuleusement suivi à chaque séance.

#### **Résultats pour les 30 lentilles intraoculaires :**

Les résultats sont rapportés par lentille intraoculaire (LIO), car les analyses statistiques par appariement selon Wilcoxon sont réalisées à partir des résultats des numérations des lentilles intraoculaires de la même séance de manipulation.

Les résultats des 10 Lentilles du groupe céfuroxime sont rapportées dans le tableau n°15, ceux du groupe moxifloxacin dans le tableau n°16, et enfin ceux du groupe contrôle dans le tableau n°17.

	Nombre de CFU par goutte de 30µl	Dilution permettant la lecture des gouttes	Nombre de CFU dans 1 ml	Moyenne CFU/ml
<b>LIO 1</b>	8	0	266,67	177,8
	5	0	166,67	
	3	0	100,00	
<b>LIO 2</b>	0	0	0,00	0,0
	0	0	0,00	
	0	0	0,00	
<b>LIO 3</b>	7	0	233,33	377,8
	16	0	533,33	
	11	0	366,67	
<b>LIO 4</b>	3	0	100,00	211,1
	6	0	200,00	
	10	0	333,33	
<b>LIO 5</b>	6	0	200,00	211,1
	7	0	233,33	
	6	0	200,00	
<b>LIO 6</b>	9	0	90,00	76,7
	7	0	70,00	
	7	0	70,00	
<b>LIO 7</b>	11	0	110,00	76,7
	6	0	60,00	
	6	0	60,00	
<b>LIO 8</b>	0	0	0,00	0,0
	0	0	0,00	
	0	0	0,00	
<b>LIO 9</b>	0	0	0,00	0,0
	0	0	0,00	
	0	0	0,00	
<b>LIO 10</b>	6	0	200,00	311,1
	12	0	400,00	
	10	0	333,33	
			<b>144,22</b>	<b>144,22</b>

Tableau n°15 : Résultats du groupe Céfuroxime

	Nombre de CFU par goutte de 30µl	Dilution permettant la lecture des gouttes	Nombre de CFU dans 1 ml	Moyenne CFU/ml
LIO 1	2	0	66,67	44,4
	1	0	33,33	
	1	0	33,33	
LIO 2	0	0	0,00	0
	0	0	0,00	
	0	0	0,00	
LIO 3	1	0	33,33	33,3
	0	0	0,00	
	2	0	66,67	
LIO 4	0	0	0,00	11,1
	1	0	33,33	
	0	0	0,00	
LIO 5	2	0	66,67	22,2
	0	0	0,00	
	0	0	0,00	
LIO 6	2	0	20,00	16,6
	2	0	20,00	
	1	0	10,00	
LIO 7	1	0	10,00	6,66
	1	0	10,00	
	0	0	0,00	
LIO 8	0	0	0,00	0
	0	0	0,00	
	0	0	0,00	
LIO 9	0	0	0,00	11,1
	0	0	0,00	
	1	0	33,33	
LIO 10	0	0	0,00	11,1
	1	0	33,33	
	0	0	0,00	
			<b>15,65</b>	<b>15,65</b>

Tableau n°16 : Résultats du groupe Moxifloxacine

	Nombre de CFU par goutte de 30µl	Dilution permettant la lecture des gouttes	Nombre de CFU dans 1 ml	Moyenne CFU/ml
LIO 1	25	1	8333,33	8555,6
	24	1	8000,00	
	28	1	9333,33	
LIO 2	15	1	5000,00	3888,9
	10	1	3333,33	
	10	1	3333,33	
LIO 3	38	1	12666,67	13666,7
	45	1	15000,00	
	40	1	13333,33	
LIO 4	44	1	14666,67	14666,7
	40	1	13333,33	
	48	1	16000,00	
LIO 5	33	2	110000,00	101111,1
	23	2	76666,67	
	35	2	116666,67	
LIO 6	12	2	40000,00	28888,9
	6	2	20000,00	
	8	2	26666,67	
LIO 7	49	2	163333,33	173333,3
	53	2	176666,67	
	54	2	180000,00	
LIO 8	4	1	1333,33	888,9
	1	1	333,33	
	3	1	1000,00	
LIO 9	12	2	40000,00	41111,1
	13	2	43333,33	
	12	2	40000,00	
LIO 10	30	2	100000,00	95555,6
	29	2	96666,67	
	27	2	90000,00	
			<b>48166,7</b>	<b>48166,7</b>

Tableau n°17 : résultats du groupe contrôle

## 5. CONCLUSION

La chirurgie de la cataracte gagne en sécurité grâce aux avancées technologiques des phacoémulsificateurs, à l'avènement des micro-incisions et à l'évolution des implants intraoculaires.

L'endophtalmie aiguë post-cataracte reste malgré tout la complication la plus redoutée de part le pronostic péjoratif qui lui est rattaché. Sa fréquence n'a cessée de diminuer pour atteindre son minimum depuis la pratique de l'antibioprophylaxie intra-caméculaire.

Bien que largement utilisé à travers le monde l'usage du céfuroxime reste limité par sa reconstitution, au mieux en Pharmacie à Usage Intérieur, sinon extemporanément au bloc opératoire.

L'injection de 1mg de céfuroxime est devenue, en France et en Europe, un gold standard de la phaco-émulsification moderne, mais son administration même intracaméculaire reste formellement déconseillée chez les patients allergiques aux céphalosporines. La conduite à tenir actuellement recommandée dans ce cas, est l'administration d'une fluoroquinolone orale avant l'intervention, et cela uniquement pour les patients présentant des facteurs de risques infectieux.

Dans un contexte où l'intérêt général est porté sur la prévention, il semble irraisonnable de laisser des patients allergiques aux céphalosporines et n'ayant pas de facteurs de risques infectieux d'endophtalmie, aussi peu nombreux soient-ils, sans antibioprophylaxie intracaméculaire.

Leur risque de développer une endophtalmie aiguë post-cataracte étant 5 à 10 fois majoré.

Une attitude tend à se développer qui consiste à injecter de manière systématique 1mg de céfuroxime quelque soit le profil allergique du patient. Le risque d'une telle attitude est de provoquer un choc anaphylactique chez un patient hypersensible aux céphalosporines. Cette situation déjà décrite plusieurs fois dans la littérature nécessite une gestion optimale du patient, par une équipe d'anesthésie réanimation, rendue difficile par le développement de la chirurgie de cataracte sous anesthésie locale.

Dans ce contexte il était intéressant d'évaluer la moxifloxacin, souvent décrite comme alternative potentielle au céfuroxime, pour juger de son efficacité réelle dans la prévention de l'endophtalmie aiguë post-cataracte.

Et puisque l'adhésion bactérienne aux lentilles intraoculaires est à l'initiative de la genèse de l'endophtalmie, nous avons comparé l'effet anti-adhésion bactérienne de ces 2 antibiotiques, dans un modèle *in vitro*.

Les résultats de notre étude en faveur de la moxifloxacin confortent ceux d'études récentes.

La moxifloxacin montre donc une supériorité sur l'inhibition de l'adhérence du *Staphylococcus epidermidis* aux lentilles intraoculaires.

La Moxifloxacin ne nécessite pas de reconstitution. Le risque de développement de résistance bactérienne liée à son utilisation ne s'applique pas à la voie intracamerulaire.

Le céfuroxime et la moxifloxacin sont donc deux antibiotiques très efficaces pour inhiber l'adhérence bactérienne. Leur innocuité sur les structures oculaires semble la règle.

On pourrait donc envisager, tant que nous ne disposons pas du biomatériau inhibant complètement l'adhérence bactérienne, d'utiliser la moxifloxacin, pour ne laisser aucun patient sans antibioprofylaxie intracamerulaire.

## 6. BIBLIOGRAPHIE

- [1] J-P Adenis, F. Denis, J.Colin, J-L.Franco, M.Mounier, "L'endophtalmie. Pénétration intraoculaire des agents antimicrobiens, Ellipses, 1988.
- [2] AFSSAPS. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Antibioprophylaxie en chirurgie oculaire, Mars 2011.
- [3] H.F. Allen, B. Mangiaricini, "Bacterial endophthalmitis after cataract extraction. A study of 22 infections in 20000 operations" Arch. Ophthalmo., 1964, 72, 454-462
- [4] Arbisser LB. " Safety of intracameral moxifloxacin for prophylaxis of endophthalmitis after cataract surgery." J Cataract Refract Surg 2008 Jul;34(7):1114-20.
- [5] S. Baillif, R. Ecochard, D. Hartmann, J. Freney, L. Kodjikian, " Implant intraoculaire et chirurgie de la cataracte: comparaison de l'adhésion bactérienne et du risque d'endophtalmie selon le biomatériau" J.JFO. 2009.04.026
- [6] J.L Ball, G.D Barrett, " Prospective randomized controlled trial of the effect of intracameral vancomycin and gentamicin on macular retinal thickness and visual function following cataract surgery", J Cataract Refract Surg, 2006 May; 32:789-94
- [7] Barreau G, Mounier M, Marin B, Adenis JP, Robert PY. "Intracameral cefuroxime injection at the end of cataract surgery to reduce the incidence of endophthalmitis: French study." J Cataract Refract Surg. 2012 Aug;38(8):1370-5.
- [8] Barry P., " Adoption of intracameral antibiotic prophylaxis of endophthalmitis following cataract surgery: Update on the ESCRS Endophthalmitis Study." J Cataract Refract Surg. 2014 Jan;40(1):138-42.
- [9] F. Benbouzid , S.Baillif, F. Renaud, P. Denis, L. Kodjikian, "Moxifloxacin superior to cefuroxime in reducing early-phase adherence of Staphylococcus épidermidis to hydrophobic intraocular lenses." Abstract Ever, Nices 2012.
- [10] Beselga D, Campos A, Castro M, Fernandes C, Carnevalheira F, Campos S, Mendes S, Neves A, Campos J, Violante L, Sousa JC. " Postcataract surgery endophthalmitis after introduction of the ESCRS protocol: a 5-year study." Eur J Ophthalmol. 2013 Dec 16:0
- [11] A. Bron, I. Cochereau, C. Chiquet, T. Bourcier, " Endophtalmies" EMC 21-250-D-40, 2008.



- [12] L. Brothers Arbisser, MD, " Safety of intracameral moxifloxacin for prophylaxis of endophthalmitis after cataract surgery" JCRS; 34: 1114-1120; 2008.
- [13] Ciftci S, Ciftci L, Dag U. " Hemorrhagic retinal infarction due to inadvertent overdose of cefuroxime in cases of complicated cataract surgery: retrospective case series." Am J Ophthalmol. 2013 Nov 6.
- [14] Delyfer MN, Rougier MB, Leoni S, Zhang Q, Dalbon F, Colin J, Korobelnik JF. " Ocular toxicity after intracameral injection of very high doses of cefuroxime during cataract surgery." J Cataract Refract Surg. 2011 Feb;37(2):271-8.
- [15] Ekinci Koktekir B, Aslan BS. " Safety of Prophylactic Intracameral Moxifloxacin Use in Cataract Surgery." J Ocul Pharmacol Ther 2012 Feb 3.
- [16] AM. Abu El-Asrar, Ashraf A Kadry, Atef M Shibl, Soliman A Al-Kharashi, Abdulrahman A Al-Mosallam. "Antibiotics in the irrigating solutions reduce Staphylococcus epidermidis adherence to intraocular lenses" Eye. 2000. p. 225–30.
- [17] ESCRS. ESCRS Guidelines on prevention, investigation and management of post-operative endophthalmitis, 2005.
- [18] 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;33:978-988.
- [19] Cesar Ramon G. Espiritu, MD, Victor L. Caparas, MD, Joanne G. Bolinao, MD, " Safety of prophylactic intracameral moxifloxacin 0,5% ophthalmic solution in cataract surgery patients" JCRS; 33:63-68; 2007.
- [20] V. Galvis, A.Tello, MA. Sanchez, PA. Camacho "Cohort study of intracameral moxifloxacin in postoperative endophthalmitis prophylaxis." Ophthalmol Eye Dis. 2014 Jan 16;6:1-4. doi: 10.4137/OED.S13102. eCollection 2014.
- [21] M.C Garcia-Saenz, MD, Alfonso Arias-Puente, MD, Maria José Fresnadillo-Martinez, MD, Antonio Matilla-Rodriguez, MD, " In vitro adhesion of Staphylococcus epidermidis to intraocular lenses" JCRS; 26:1673-1679; 2000.
- [22] Garcia-Saenz MC, Arias-Puente A, Rodríguez-Caravaca G, Andrés Alba Y, J. Bañuelos. "Effectiveness of intracameral cefuroxime in preventing endophthalmitis after cataract surgery. Ten-year comparative study. J Cataract Refract Surg 2010 Feb;36:203-207.

- [23] DP. Han, SR. Wisniewski, LA. Wilson, M. Barza, AK. Vine, BH. Doft, SF. Kelsey, "Spectrum and susceptibilities of microbiologic isolates in the Endophthalmitis Vitrectomy Study", American journal of ophthalmology 1996 Vol: 122:1-17.
- [24] S. Karadag, MD, B. Ozkan, MD, V. Levent Karabas, MD, Ozgul Altintas, MD, Z. Yumuk, MD, Y. Caglar, MD, " Effect of cefuroxime and moxifloxacin on Staphylococcus epidermidis adherence to intra-ocular lenses" Can J Ophtalmol 44:663-7; 2009.
- [25] M. Kernt, C. Hirneiss, AS. Neubauer, RG. Liegl, KH. Eibl, A. Wolf, H. De Kaspar, MW. Ulbig, A. Kampik. " Intracameral moxifloxacin: a safe option for endophthalmitis prophylaxis? In vitro safety profile for intraocular application."\_ Ophthalmologie 2010 Aug;107(8):720-7.
- [26] S. Kobayakawa, Y. Hiratsuka, Y. Watabe, A. Murakami, T. Tochikubo, " Comparison of the influence of intracameral gentamicin, gatifloxacin, and moxifloxacin on the corneal endothelium in a rabbit model.", Jpn J ophtalmol, 2010, Sep;54:481-5
- [27] L. Kodjikian, C. Roques, C. Campanac, A. Doleans, S. Baillif, G. Pellon, F.N.R Renaud, D. Hartmann, J. Freney, C. Burillon, " Biofilms à Staphylococcus epidermidis à la surface des implants intraoculaires." JFO 2005: 28,2,224-230.
- [28] Kontos A, Mitry D, Althausen S, Jain S. " Acute serous macular detachment and cystoid macular edema after uncomplicated phacoemulsification using standard dose subconjunctival cefuroxime." Cutan Ocul Toxicol. 2013 Oct 22.
- [29] R.P. Kowalski, E.G. Romanowski, F.S.Mah, K.A. Yates,Y. Jerold Gordon, " Intracameral Vigamox (Moxifloxacin 0,5%) is Non-Toxic and effective in Preventing Endophthalmitis in a Rabbit Model" J.Ophtalmol 2005;140:497-504
- [30] S.Lam "Intracameral moxifloxacin injection to prevent endophthalmitis.", JCRS 2014 Mar;40(3):509.
- [31] Stephen S. Lane, MD, Robert H. Osher, MD, S. Masket, MD, S. Belani, MD, " Evaluation of the safety of prophylactic intracameral moxifloxacin in cataract surgery" J Cataract Refract Surg 2008 Sep;34(9):1451-9.
- [32] B. Le Dû, V. Pierre-Kahn "Early macular edema after phacoemulsification and suspected overdose of cefuroxime: report of six cases" J. Fr Ophtalmol. 2014 Mar;37(3):202-10

- [33] O.J Lehman, J.P Thompson, L.O White, M.F Keys, M.J Campbell, " Half life of intracameral gentamicin after phacoemulsification." *J Cataract Refract Surg.* 1997 Jul-Aug;23:883-8
- [34] DT. Liu, VY. Lee, VC. Chan, DS. Lam, " Severe anaphylactic reaction after intracameral antibiotic administration during cataract surgery." *JCRS.* 2006, Feb;32(2):188.
- [35] D. Mack, M. Header, N. Siemssen, R. Laufs, "Association of biofilm production of coagulase negative staphylococci with expression of a specific polysaccharide intercellular adhesin." *J. Infect Dis,* 1996;174:881-4.
- [36] K. Matsuura, T. Miyoshi, C. Suto, J. Akura, Y. Inoue, "Efficacy and safety of prophylactic intracameral moxifloxacin injection in Japan." *J Cataract Refract Surg.* 2013 Nov;39(11):1702-6.
- [37] K. Matsuura, C. Suto, J. Akura, Y. Inoue, " Comparison between intracameral administration methods by assessing intraocular concentrations and drug kinetics." *JCRS;* 251: 1955-1959: 2013.
- [38] Montan PG, Wejde G, Koranyi G, Rylander M. Prophylactic intracameral cefuroxime. Efficacy in preventing endophthalmitis after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2002 Jun;28:977-981.
- [39] E. Moissieiv, E. Levinger, " Anaphylactic reaction following intracameral cefuroxime injection during cataract surgery" *JCRS,* 2013, sep; 39(9):1432-4
- [40] N. Nayak, G. Satpathy, H.L. Nag, P. Venkatesh, S. Ramakrishnan, T.C. Nag, S. Prasad, " Slime production is essential for the adherence of *Staphylococcus epidermidis* in implant-related infections." *Journal of hospital infection* 77(2011) 153-156.
- [41] O'Brien TP, Arshinoff SA, Mah FS. " Perspectives on antibiotics for postoperative endophthalmitis prophylaxis: potential role of moxifloxacin." *J Cataract Refract Surg* 2007 Oct;33(10):1790-800.
- [42] Y. Okajima, S. Kobayakawa, A. Tsuji, T. Tochikubo, " Biofilm Formation by *Staphylococcus epidermidis* on Intraocular Lens Material" *Investigate Ophthalmology & Visual Science,* July 2006, Vol.47, No.7
- [43] B. Ozkan, MD, V. Levent Karabas, MD, S. Gundes, MD, O. Altintas, MD, N. Etiler, MD, Y. Caglar, MD, " Effect of Vancomycin, teicoplanin and cefuroxime on *Staphylococcus epidermidis* adherence to intraocular lenses" *JCRS;* 31: 1814- 1820; 2005.

- [44] A. Pinna, MD, S. Zanetti, PhD, L.A. Sechi, PhD, D. Usai, PhD, M.P. Falchi, PhD, F. Carta, MD, " In Vitro Adherence of Staphylococcus epidermidis to Polymethyl Methacrylate and Acrysof Intraocular Lenses." *Ophthalmology* 2000;107: 1042- 1046.
- [45] Qureshi F, Clark D. " Macular infarction after inadvertent intracameral cefuroxime." *J Cataract Refract Surg.* 2011 Jun;37(6):1168-9.
- [46] Romero P, Méndez I, Salvat M, Fernández J, Almena M. "Intracameral cefazolin as prophylaxis against endophthalmitis in cataract surgery." *J Cataract Refract Surg* 2006 Mar;32:438-441
- [47] Y. Sakarya , R. Sakarya, " Cefuroxime dilution error" *Eur J Ophthalmol* 2010;20:460-1
- [48] Shahar J, Zemel E, Perlman I, Loewenstein A. "Physiological and toxicological effects of cefuroxime on the albino rabbit retina." *Invest Ophthalmol Vis.* 2012 Feb 21;53(2):906-14.
- [49] DR. Sherwood, WJ. Rich, JS. Jacob, RJ. Hart, YL. Fairchild. Bacterial contamination of intraocular and extraocular fluids during extracapsular cataract extraction [Internet]. *Eye.* 1989. p. 308–12
- [51] MG Speaker, FA Milch, MK Shah, W Eisner, BN Kreiswirth, "Rôle of external bacterial flora in the pathogenesis of acute postoperative endophthalmitis" *Ophthalmology* 1991; 98, 639-50
- [52] R. Srinivasan, DO, S. Tiroumal, MS, R. Kanungo, MD, M. Kanakasabai Natarajan, Msc, " Microbial contamination of the anterior chamber during phacoemulsification" *JCRS* 2002; 28:2173-2176
- [53] JR. Villada, U. Vicente, J. Javaloy, JL. Alio, "Severe anaphylactic reaction after intracameral antibiotic administration during cataract surgery" *JCRS.* 2005 Mar;31(3):620-1

## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissante envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères.

Consciente de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

## Résumé

**Contexte :** L'antibioprophylaxie intracaméculaire par 1mg de céfuroxime en fin d'intervention de cataracte a largement fait la preuve de son efficacité depuis sa recommandation en 2011 par l'AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé). Son utilisation réduit le risque d'endophtalmie aiguë post-cataracte d'un facteur 5 à 10 selon les études. Cependant, les rares patient allergiques aux céphalosporines ne pouvant en bénéficier, il est licite de chercher quel autre antibiotique pourrait substituer le céfuroxime dans cette indication.

**But de l'étude :** Investigation et comparaison de l'effet du céfuroxime et de la moxifloxacine sur l'adhésion du *Staphylococcus epidermidis* sur des lentilles intraoculaires (LIO). Il s'agissait d'une étude *in vitro* sur un modèle d'adhésion bactérienne dans la prévention de l'endophtalmie aiguë post-cataracte.

**Matériel et Méthodes :** Des lentilles intraoculaires (LIO) hydrophiles surfacées hydrophobes monobloc, souples ont été contaminées par une solution de *Staphylococcus epidermidis* (souche clinique, responsable d'un cas d'endophtalmie aiguë post-cataracte) contenant  $10^8$  unités formant des colonies/ml. Les LIO séparées en 3 groupes ont ensuite été inoculées dans 1,5 ml de céfuroxime (1mg/0,1ml), moxifloxacine (0,16mg/0,1ml) ou laissées dans un bouillon de PBS (phosphate Buffered solution) pendant 15min. Une procédure de sonication et vortex a permis de retirer de la surface des LIO, toutes les bactéries ayant résisté au traitement spécifique. De chaque tube issu de la sonication, des gouttes de 30 $\mu$ l ont été déposées sur gélose BHI (Brain Heart infusion). Les colonies ont été comptées le lendemain. Les LIO ont été mises en culture dans 5ml de bouillon BHI. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide des tests non paramétriques de Kruskal-Wallis et de Wilcoxon pour échantillons appariés. Une valeur  $p < 0,05$  a été considérée statistiquement significative.

**Résultats :** Le nombre moyen de colonies restées adhérentes à la surface des LIO dans les solutions de contrôle, de céfuroxime et de moxifloxacine étaient de  $48,17.10^3$  ( ET  $5,54.10^3$  ), 144,22 (ET 144,09) et 15,65 (ET 21,764) respectivement. L'évaluation à l'aide du test de Kruskal Wallis montrait une différence significative entre les 3 groupes. Le test de Wilcoxon pour échantillon appariés a révélé des écarts statistiquement significatifs entre le groupe céfuroxime et moxifloxacine.

Les LIO inoculées dans un bouillon de BHI, sont restées stériles. Toutes les bactéries restées adhérentes après traitement ont été prises en compte dans les résultats.

**Conclusion :** Nos résultats suggèrent que le céfuroxime et la moxifloxacine inhibent l'adhérence bactérienne du *Staphylococcus epidermidis* aux LIO. L'effet de la moxifloxacine était statistiquement supérieur à celui du céfuroxime. On peut donc considérer que la moxifloxacine est un agent prophylactique efficace, dont l'utilisation pourrait s'envisager en alternative au céfuroxime pour les patients allergiques aux céphalosporines.

**Mots clés :** Antibioprophylaxie, endophtalmie, cataracte, céfuroxime, moxifloxacine, *Staphylococcus epidermidis*, adhésion bactérienne, lentilles intraoculaires.