



Œdème maculaire précoce après phacoémulsification : suspecter un surdosage en céfuroxime !

Vincent Pierre-Kahn, Brivael Le Dû

L'endophtalmie reste la complication la plus redoutée de la phacoémulsification. Parmi les facteurs qui peuvent contribuer à réduire sa fréquence, l'administration intracaméculaire de céfuroxime en fin d'intervention, à la dose de 1 mg/0,1ml, est de plus en plus effectuée. Cependant, en l'absence d'une forme prête à l'emploi, des surdosages accidentels peuvent intervenir lors de la préparation. L'apparition d'un œdème maculaire à J1 d'une chirurgie de cataracte impose d'évoquer la possibilité d'un surdosage en céfuroxime par erreur de dilution.

La chirurgie de la cataracte gagne en sécurité grâce aux avancées technologiques récentes comme l'amélioration des phacoémulsificateurs, l'avènement des micro-incisions ou l'évolution de la qualité des implants intraoculaires.

L'endophtalmie reste la complication la plus redoutée compte tenu du pronostic visuel sévère qui lui est rattaché. L'asepsie stricte à la povidone iodée reste la base de la prophylaxie antibactérienne. Sa fréquence n'a cessé de diminuer ces dernières années pour atteindre 0,21 % à 0,38 % en France [1-3] et aux États-Unis [4]. Cette diminution s'expliquerait en partie par une réduction de la taille des incisions et des temps opératoires, une diminution de la fréquence des ruptures capsulaires postérieures et l'abandon progressif des implants en silicone.

L'administration intracaméculaire de céfuroxime en fin d'intervention, à la dose de 1 mg/0,1ml, contribue à réduire ce risque infectieux. La céfuroxime est une céphalosporine de 2^e génération bactéricide dont le spectre d'action est très large (Gram positif et Gram négatif). Cette prophylaxie s'est progressivement généralisée en France depuis 2005, date des premières publications de l'étude européenne de l'ESCRS montrant une diminution d'un facteur cinq du taux d'endophtalmie postopératoire [3].

Un risque d'endophtalmies postopératoires divisé par 5

Cette étude prospective randomisée multicentrique, menée dans la chirurgie de la cataracte, a été réalisée sur 16 603 patients. Vingt-neuf patients (24 dans le groupe « sans céfuroxime » et 5 dans le groupe « céfuroxime ») ont présenté une endophtalmie dont 20 (17 dans le groupe

« sans céfuroxime » et 3 dans le groupe « céfuroxime ») furent considérés comme ayant une endophtalmie infectieuse prouvée. L'administration prophylactique d'une solution à 1 mg de céfuroxime dans 0,1 ml de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) par voie intracaméculaire a permis de diminuer le risque d'endophtalmies postopératoires d'un facteur égal à 4,92. Deux études prospectives [5,6] et cinq études rétrospectives supportent l'étude pivot ci-dessus, permettant d'étayer l'efficacité de la céfuroxime administrée en intracaméculaire dans la prévention des endophtalmies postopératoires.

En mai 2011, la Haute Autorité de Santé française a publié des recommandations en faveur de l'application de cette prophylaxie [7]. Elle devient *de facto* un *Gold Standard* de la phacoémulsification moderne en dépit de l'absence d'autorisation de mise sur le marché de céfuroxime dans cette indication et de forme galénique dédiée à l'usage intraoculaire.

Mais une toxicité reconnue pour des concentrations supérieures à celle recommandée

L'absence de commercialisation de préparation prête à l'emploi implique de la part des praticiens deux étapes de dilution successives en milieu aseptique à partir des formes galéniques disponibles sur le marché (flacons de céfuroxime en poudre pour utilisation IV à reconstituer, dosés à 7500 mg, 1500 mg ou 750 mg). Des erreurs de concentration sont possibles, en l'absence du strict respect des protocoles de dilution¹. Une fois diluée, la céfu-

Service ophtalmologie, Hôpital Foch, Suresnes

roxime doit être immédiatement injectée car sa stabilité est courte à température ambiante. Son efficacité et sa tolérance sont excellentes [8,9] à la dose de 0,1 mg/1ml. Aucune toxicité endothéliale cornéenne ou rétinienne n'a été rapportée à cette concentration. En revanche, cette toxicité *in vitro* est reconnue [10,11] pour des concentrations supérieures.

Récemment, neuf cas d'œdèmes maculaires précoces, à J1 d'une procédure chirurgicale bien menée, ont été décrits. Des surdosages accidentels étaient systématiquement rapportés allant de 2 [12] à 62 fois [13] la dose recommandée. Les acuités visuelles étaient très basses dans les premiers jours, suivies d'une amélioration spontanée et rapide dans le premier mois. La majorité des œdèmes maculaires a spontanément régressé sans séquelles en quelques jours [12,14], même si un cas plus grave a abouti à une ischémie maculaire avec baisse d'acuité visuelle irréversible par perte de la ligne des photorécepteurs en OCT [13]. Des altérations ERG ont été décrites à six semaines [14].

Une illustration par quatre cas cliniques

Nous rapportons les cas de quatre patients adressés dans les suites précoces d'une chirurgie de cataracte pour baisse d'acuité visuelle inexpliquée. La constatation de décollements séreux maculaires parfois associés à une accumulation de fluide intrarétinien ou d'altération fovéale atrophique nous a fait évoquer une toxicité présumée de la céfuroxime administrée en surdosage accidentel.

Cas n°1

Femme de 62 ans emmétrope, acuité droite : 0,5 P2 en rapport avec une cataracte. FO préopératoire sans particularité. Phacoémulsification, implantation *in the bag*, céfuroxime en intracaméculaire.

J1 postopératoire : AV 0,1 P10, segment antérieur sans particularité, vitré calme, FO : un œdème maculaire confirmé par l'OCT (*figure 1*) prédomine sur les couches externes.

Il est associé à un décollement séreux rétinien (DSR) mais reste sans traduction angiographique (*figure 2*).

L'évolution sous corticostéroïdes et anti-inflammatoires non stéroïdiens topiques a été rapidement et spontanément favorable puisque qu'à J26, l'acuité droite était de 9/10 P2. L'œdème maculaire et le DSR se sont résorbés

Cas clinique n°1

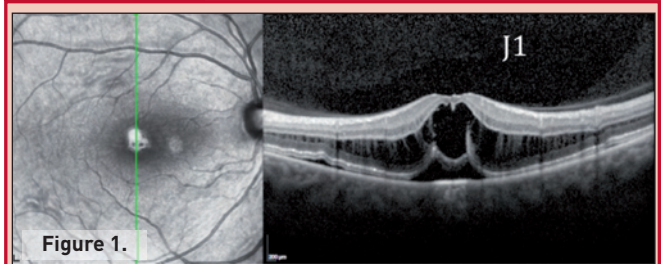


Figure 1.



Figure 2.

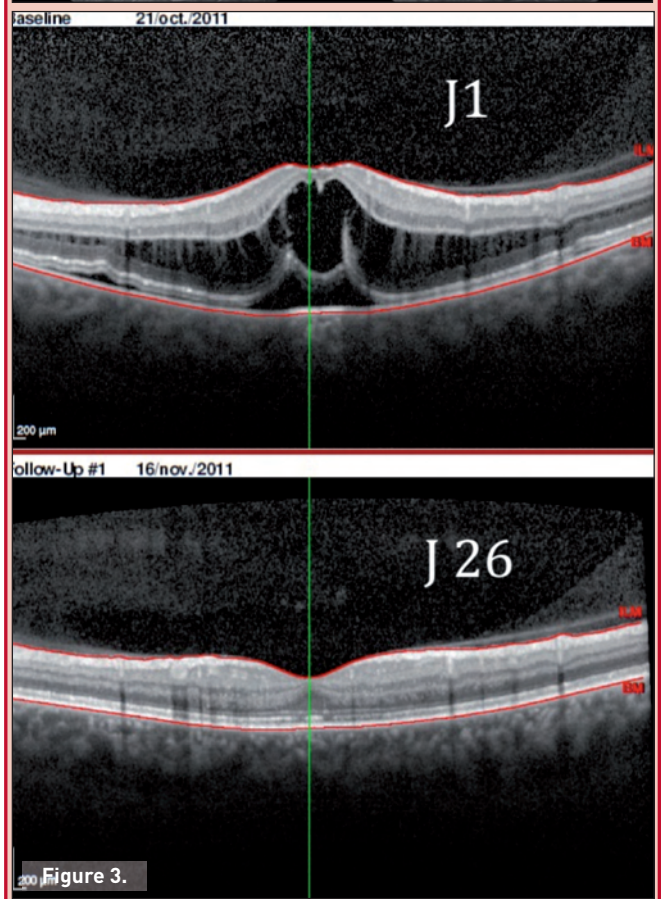


Figure 3.

1. www.ansm.sante.fr puis recherche sur céfuroxime. Dans la page de résultats : « Solution stérile de céfuroxime à 10 mg/ml pour injection intracaméculaire ».

Chirurgie

(figure 3). Seule une fine discontinuité de la ligne des photorécepteurs et de l'épithélium pigmenté est observée.

Cet œdème maculaire diffère d'un syndrome d'Irvine-Gass de par sa précocité, son image OCT atypique (fovo-schisis postérieur, DSR étendu, large logette centrale), l'absence de *leakage* périfoveal angiographique, de remplissage angiographique des logettes, d'hyperfluorescence papillaire et de hyalite.

Cas n°2

Femme de 70 ans emmétrope, cataracte gauche 0,5 P2, FO préopératoire sans particularité. Phacoémulsification, rupture capsulaire postérieure, chute d'un fragment cristallinien en intravitréen, vitrectomie antérieure, implantation de sulcus, céfuroxime intracamérale.

J1. AV OD 1/10, œdème maculaire et DSR (figure 4).



Figure 4.

J2. Vitrectomie postérieure, phacofragmentation postérieure.

J4. AV 6/10, disparition de l'œdème maculaire, diminution du DSR (figure 5).

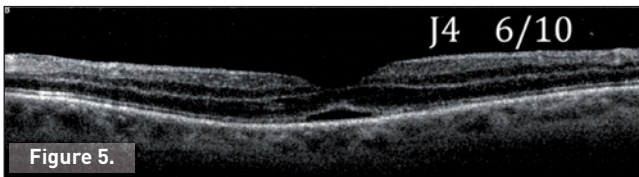


Figure 5.

J30. 8/10 P2 lent.

Cas n°3

Femme de 58 ans, cataracte OD 0,4 P2, FO préopératoire sans particularité. Phacoémulsification, implantation acrylique hydrophobe *in the bag*, céfuroxime en chambre antérieure.

J1. AV OD 1/20, œdème cornéen.

J8. AV OD 1/20 < P14, amincissement fovéal, DSR (figure 6).

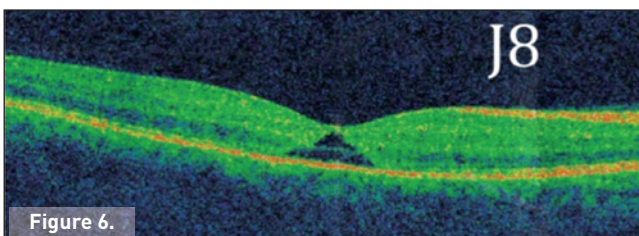


Figure 6.

J30. AV 1/20 < P20, disparition de la nucléaire externe, des fibres de Henlé et de la ligne IS-OS des PR centraux. Remaniement atrophique de l'épithélium pigmenté maculaire (figure 7).

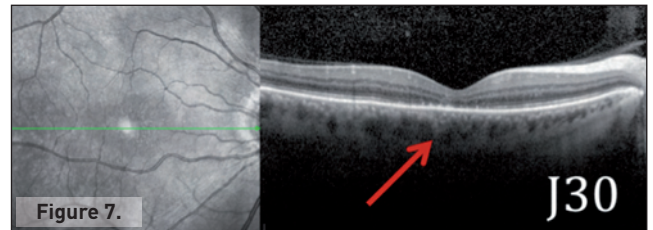
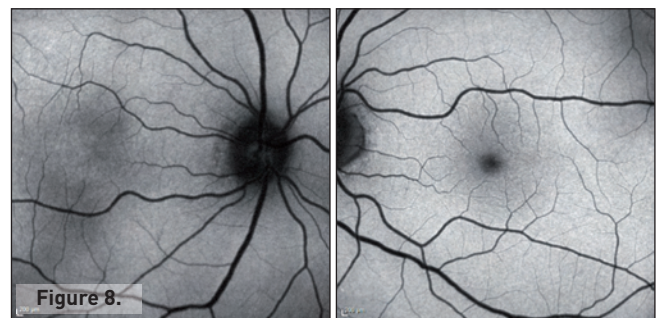


Figure 7.

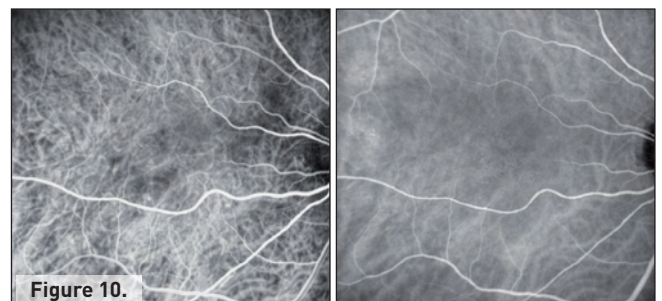
J30. Autofluorescence OD (figure 8) : disparition de l'hypo-autofluorescence centrale (pigment xanthophylle), par disparition de la couche des fibres de Henlé.



J30. Angiofluorographie OD (figure 9) : aucune traction maculaire, discrète hyperfluorescence papillaire tardive.



J30. ICG OD (figure 10) : absence d'ischémie choroïdienne.



Cas n°4

Patient âgé de 68 ans, adressé pour mauvaise récupération visuelle à deux mois d'une chirurgie de cataracte droite non compliquée. L'examen du pôle postérieur et l'OCT maculaire préopératoire étaient sans particularité.

À J1, l'acuité visuelle était inchiffable. Un œdème cornéen sévère et précoce a été observé en dépit d'une très faible quantité d'ultrasons peropératoires (temps opératoire 4 minutes). Aucune dystrophie endothéliale ne préexistait à l'intervention. L'amélioration visuelle a été lente en un mois.

À deux mois, l'acuité droite plafonne à 6/10 P3, en rapport avec une accumulation unilatérale de matériel hyperautofluorescent au niveau de l'épithélium pigmenté de distribution réticulée et d'un amincissement fovéal. Le diagnostic de phototraumatisme maculaire est évoqué bien que la présentation clinique soit très atypique. Un surdosage en céfuroxime paraît rétrospectivement le plus plausible (œdème cornéen précoce, altération atrophique fovéale à J60).

J60. OD (figure 11). Altération de la ligne des photorécepteurs et de l'EP central, dépôts de matériel hyperautofluorescent centro-maculaire de distribution réticulée.

J60. Œil adelphe non opéré (figure 12) : examen strictement normal.

Que retenir ?

Ces quatre présentations cliniques et les neuf cas rapportés dans la littérature confirment qu'un œdème maculaire cystoïde postopératoire très précoce associé à un DSR doit faire évoquer le diagnostic d'un surdosage en céfuroxime. Cette toxicité paraît dose dépendante. Il est incontestable que l'erreur de dilution est souvent difficile à prouver rétrospectivement.

Dans les quatre cas rapportés ci-dessus, les chirurgiens ne pouvaient pas confirmer avec précision la dose de céfuroxime réellement injectée, les étapes de dilution étant souvent déléguées aux personnels infirmiers du bloc opératoire. La toxicité de l'antibiotique semble toucher l'épithélium pigmenté et la neurorétine externe. À la phase aiguë, l'œdème rétinien atteint les couches externes neurorétiniennes. Le DSR et les altérations de l'épithélium pigmenté traduisent une atteinte de la barrière hémato-rétinienne externe. Le mécanisme de cette toxicité est inconnu. Fort heureusement, l'évolution de cette maculopathie semble spontanément favorable dans la grande majorité des cas. Une baisse d'acuité visuelle irréversible semble néanmoins possible par atrophie plus tardive des photorécepteurs centraux et/ou dépôts au niveau du plan de l'épithélium pigmenté.

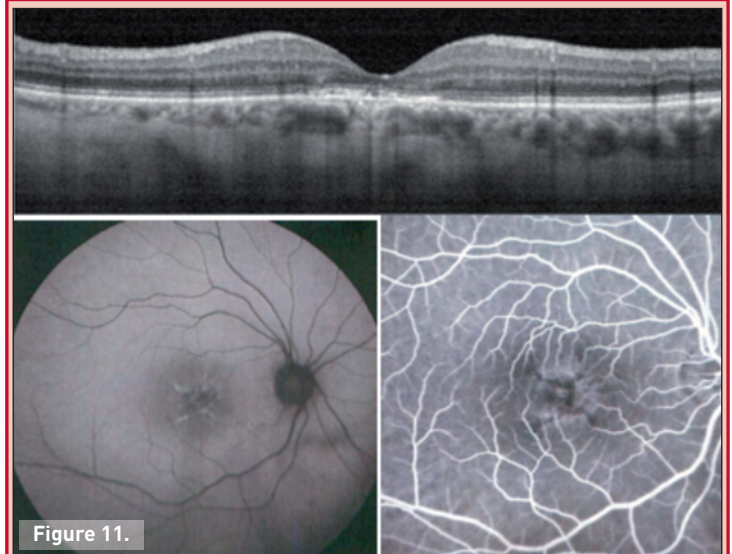
Cas clinique n°4

Figure 11.

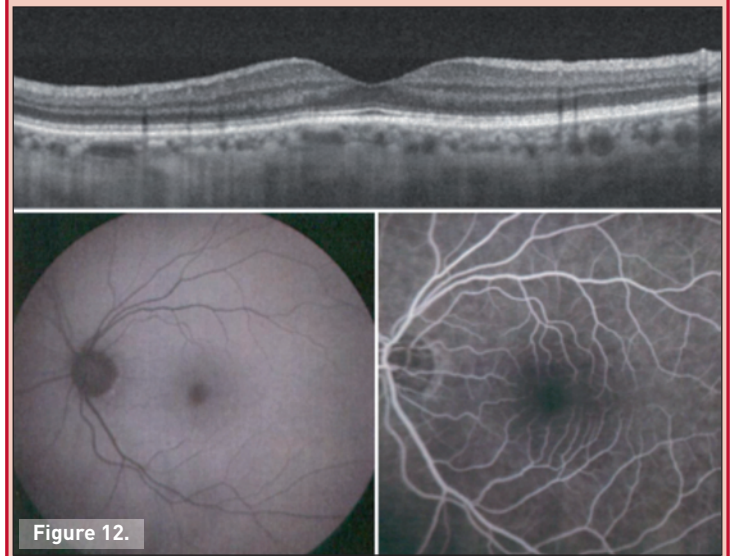


Figure 12.

Le seuil de toxicité reste à établir

La céfuroxime intracaméculaire à la dose de 1 mg/0,1ml semble bien tolérée [8], mais son seuil de toxicité n'est pas encore bien établi. Des études de tolérance *in vitro* ont mis en évidence qu'il n'y avait pas de cytotoxicité sur l'endothélium cornéen après une exposition inférieure à 60 minutes à une concentration de 2,5 mg/0,1ml [9] et que cette cytotoxicité endothéliale débutait à partir d'une concentration de 2,75 mg/ml [11]. *In vivo*, deux cas d'œdème maculaire liés à un faible surdosage (2 mg/0,1 ml) ont été décrits [12], mais inversement, aucun effet secondaire n'a été retrouvé chez six patients injectés à la dose de 3 mg/0,1 ml [15], bien qu'aucun OCT n'ait été pratiqué dans ce dernier cas.

Comment éviter une telle toxicité ?

Ne pas injecter plus d'1 mg/0,1 ml de céfuroxime

- Respecter un protocole de dilution strict écrit et validé¹.
- En cas d'injection accidentellement surdosée : un lavage de chambre antérieure doit être immédiatement pratiqué.

À distance de l'injection, ce lavage n'a aucun intérêt car l'œdème maculaire aigu toxique est lié au pic précoce de concentration de la céfuroxime dont la clairance en chambre antérieure est très rapide (diminution d'un facteur 4 en 1 heure [8]).

- Utiliser une forme à usage dédié pour injection intraoculaire (Aprokam[®], céfuroxime 50 mg, Théa) qui ne nécessite qu'une seule manipulation sur table. Une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte a été obtenue en juin 2012 dans l'attente d'une proche AMM.
- Éviter l'emploi de céfuroxime intracamerulaire en cas de rupture capsulaire postérieure ou désinsertion zonulaire étendue car la concentration d'antibiotique risque d'être augmentée dans le segment postérieur. L'Agence nationale de sécurité du médicament (Ansm) recommande alors comme prophylaxie une fluoroquinolone intraveineuse.
- Lorsque la cavité vitréenne est déjà vitrectomisée (cataracte post-vitrectomie ou chirurgie combinée cataracte-vitrectomie), aucune recommandation n'est établie.

Le traitement CURATIF d'une telle toxicité maculaire n'est pas codifié

AIS et/ou AINS topiques sont systématiquement prescrits dans le postopératoire.

L'acétazolamide et la triamcinolone ont été utilisés sans fondement réel.

La vitrectomie n'a aucun rationnel puisque la toxicité est très précoce dans les minutes qui suivent l'injection. Cette toxicité semble liée au pic de concentration plus qu'à la durée d'exposition rétinienne à l'antibiotique. Une vitrectomie différée ne paraît donc pas justifiée.

Conclusion

L'apparition d'un œdème maculaire à J1 d'une chirurgie de cataracte impose d'évoquer la possibilité d'un surdosage en céfuroxime par erreur de dilution. Cet œdème paraît avoir des caractéristiques OCT bien définies. Heureusement, l'évolution d'une telle complication est spontanément favorable dans la majorité des cas même si cette toxicité semble dose dépendante. Une préparation de céfuroxime dédiée à l'usage intraoculaire est disponible depuis juin 2012 (Aprokam[®], Théa). Elle devrait per-

mettre de simplifier l'application de cette prophylaxie, de la généraliser et de réduire le risque de surdosage accidentel en céfuroxime. Les résistances bactériennes induites par cette prophylaxie mériteront quant à elles d'être étudiées. Enfin le coût d'une telle mesure sera mis en balance avec celui du traitement et du handicap de l'endophtalmie.

Bibliographie

1. Salvanet-Bouccara A, Forestier F, Coscas G *et al.* Bacterial endophthalmitis. Ophthalmological results of a national multicenter prospective survey. *J Fr Ophtalmol.* 1992;15(12):669-78.
2. Morel C, Gendron G, Tosetti D *et al.* Postoperative endophthalmitis: 2000-2002 results in the XV-XX National Ophthalmologic Hospital. *J Fr Ophtalmol.* 2005;28(2):151-6.
3. ESCRS endophthalmitis study group. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis following cataract surgery: results of the ESCRS multicenter study and identification of risk factors. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33(6):978-88.
4. West ES, Behrens A, McDonnell PJ *et al.* The incidence of endophthalmitis after cataract surgery among the U.S. Medicare population increased between 1994 and 2001. *Ophthalmology.* 2005;112(8):1388-94.
5. Wejde G, Samolov B, Seregard S *et al.* Risk factors for endophthalmitis following cataract surgery: a retrospective case-control study. *J Hosp Infect.* 2005;61(3):251-6.
6. Lundström M, Wejde G, Stenevi U *et al.* Endophthalmitis after cataract surgery: a nationwide prospective study evaluating incidence in relation to incision type and location. *Ophthalmology.* 2007;114(5):866-70.
7. Cochereau I, Korobelnik JF, Robert PY *et al.* ; French Agency for the Safety of Health Products. Antibioprophylaxis in ocular surgery: AFSSAPS recommendations. *J Fr Ophtalmol.* 2011;34(6):428-30.
8. Montan PG, Wejde G, Koranyi G, Rylander M. Prophylactic intracamerale cefuroxime. Efficacy in preventing endophthalmitis after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2002;28(6):977-81.
9. Lanbeck, P, Paulsen O. Short-term effects of four antibiotics on DNA synthesis in endothelial cells. *Pharmacol Toxicol.* 2001;88(4):204-8.
10. Shahar J, Zemel E, Perlman I, Loewenstein A. Physiological and toxicological effects of cefuroxime on the albino rabbit retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(2):906-14.
11. Yoeruek, E, Spitzer MS, Saygili O *et al.* Comparison of in vitro safety profiles of vancomycin and cefuroxime on human corneal endothelial cells for intracamerale use. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34(12):2139-45.
12. Buyukyildiz HZ, Gulkilic G, Kumcuoglu YZ. Early serous macular detachment after phacoemulsification surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36(11):1999-2002.
13. Qureshi F, Clark D. Macular infarction after inadvertent intracamerale cefuroxime. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37(6):1168-9.
14. Delyfer MN, Rougier MB, Leoni S *et al.* Ocular toxicity after intracamerale injection of very high doses of cefuroxime during cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37(2):271-8.
15. Sakarya Y, Sakarya R. Cefuroxime dilution error. *Eur J Ophthalmol.* 2010;20(2):460-1.

1. voir note p.37

Déclaration de conflits d'intérêts : Aucun