



**HAL**  
open science

# Évaluation de l'efficacité des produits d'entretien pour lentilles de contact sur plusieurs espèces du genre **Fusarium**

Thomas Dutheil

► **To cite this version:**

Thomas Dutheil. Évaluation de l'efficacité des produits d'entretien pour lentilles de contact sur plusieurs espèces du genre *Fusarium*. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03004055

**HAL Id: dumas-03004055**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03004055>**

Submitted on 13 Nov 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE**  
**UFR SANTE – Département MEDECINE**

Année 2020

N°

**THESE**  
**pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN**  
**MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 23 Octobre 2020

par

Thomas DUTHEIL

Né le 08/12/1990 à Rouen

**Evaluation de l'efficacité des produits d'entretien pour**  
**lentilles de contact sur plusieurs espèces du genre**  
***Fusarium.***

Président du jury : Mme. Le professeur Julie GUEUDRY-MOUILHADE,  
PU-PH

Directeur de thèse : Mr. Le professeur Loïc FAVENNEC, PU-PH Doyen  
de la section Pharmacie de l'UFR santé de Rouen

Membres du jury : Mr. Le docteur Damien COSTA, AHU  
Mme. Le docteur Laurence FAVENNEC, PH  
Mr. Le docteur Romy RAZAKANDRAINIBE, MCU

**L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.**

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020**

**U.F.R. SANTÉ DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Agnès LIARD**  
**Professeur Guillaume SAVOYE**

**I - MEDECINE**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc <b>BASTE</b>	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mme Sophie <b>CANDON</b>	HCN	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CHB	Cancérologie

Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CHB	Radiothérapie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologie
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mr Olivier <b>GULLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude <b>HOUDAYER</b>	HCN	Génétique
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HCN	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique

Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b> ( <i>disponibilité</i> )	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian <b>SCHWARZ</b>	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Hervé <b>TILLY</b> ( <i>surnombre</i> )	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate <b>ACHAMRAH</b>	HCN	Nutrition
Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel <b>BESNIER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent <b>MARGUET</b>	HCN	Histologie
Mme Chloé <b>MELCHIOR</b>	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas <b>MOUREZ</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Virologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	UFR	Génétique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie
Mr Julien <b>WILS</b>	HCN	Pharmacologie

## PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
Mme Mélanie <b>AUVRAY-HAMEL</b>	UFR	Anglais

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEUIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Thomas <b>CASTANHEIRO MATIAS</b>	Chimie Organique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b>	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL <b>GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique



Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Toxicologie
M. Jérémie <b>MARTINET</b> (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mme Caroline <b>BERTOUX</b>	Pharmacie

#### **PAU-PH**

M. Mikaël **DAOUPHARS**

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

#### **ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES**

Mme Alice <b>MOISAN</b>	Virologie
M. Henri <b>GONDÉ</b>	Pharmacie

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

M. Abdel <b>MOUHJIR</b>	Parasitologie
M. Maxime <b>GRAND</b>	Bactériologie

#### **ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT**

Mme Ramla <b>SALHI</b>	Pharmacognosie
------------------------	----------------

## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var <b>TAN</b>	Immunologie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

### **CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*SJ - Saint Julien Rouen*

# Table des matières

Remerciements .....	1
Table des matières .....	13
Liste des figures .....	14
Liste des tableaux .....	15
I. Introduction.....	16
II. Généralités.....	18
II.1 Généralités sur les Fusariums.....	18
II.1.1 Historique et taxonomie .....	18
II.1.2 Taxonomie actuelle.....	22
II.1.3 Écologie .....	24
II.1.4 Pathogénicité.....	24
II.1.5 Facteurs de virulence de <i>Fusarium</i> .....	25
II.2 Historique des lentilles de contact.....	28
II.3 Historique de l'entretien des lentilles de contact.....	30
II.4 Objectif de la thèse.....	31
III. Matériel et méthodes.....	31
III.1 Souches utilisées .....	31
III.2 Conditions de culture .....	32
III.3 Produits d'entretien utilisés .....	32
III.4 Essai d'efficacité des produits d'entretien.....	32
III.4.1 Essais en milieu liquide .....	32
III.4.2 Essais d'efficacité des produits d'entretien sur lentilles de contact.....	36
III.5 Statistiques .....	37
IV. Résultats .....	37
IV.1 Essais d'efficacité des produits d'entretien en milieu liquide .....	37
IV.2 Essais d'efficacité des produits d'entretien sur lentilles de contact.....	40
IV.3 Comparaison d'efficacité des produits en fonction du type de lentilles de contact utilisé .....	50
V. Discussion.....	52
VI. Conclusion.....	66
VII. Annexes .....	67
Annexe 1 : Composition du milieu RPMI .....	67
Annexe 2 : Détail des produits à lentilles utilisés .....	68
(Ophtalmic Compagnie) Jazz Comfort® .....	68
(Bausch & Lomb) Biotrue .....	69
(Horus pharma) Regard® .....	70
(Precilens) Precilens® B5.....	71
(Alcon)Opti-Free® PUREMOIST®.....	72
(CooperVision) Hy-Care®.....	73
(Alcon) AO Sept® PLUS + HydraGlyde®.....	74
Annexe 3 : Détail des lentilles de contact utilisées .....	75
(Johnson & Johnson) Acuvue® Moist for astigmatism .....	75
(Alcon) Dailies® AquaComfort PLUS®.....	76
(Alcon / Ciba Vision) Dailies® TOTAL 1® .....	77
Annexe 4 : Détail de la classification FDA des matériaux hydrogel .....	78
Détail Groupe I .....	78
Détail groupe II.....	79
Détail groupe III.....	80
Détail groupe IV .....	80
Liste des matériaux Silicone-Hydrogel.....	81
Groupe V : Sous-groupes.....	81
Annexe 5 : Eléments historiques.....	82
VIII. Références .....	83

# Liste des figures

Figure 1 : Fusariose du maïs ( <i>Fusarium roseum</i> ) .....	18
Figure 2 : <i>Fusarium roseum</i> sur milieu de culture.....	19
Figure 3 : <i>Fusarium roseum</i> en milieu de culture, pigment rouge « Carmine » typique de l'espèce.....	19
Figure 4 : Pomme de terre infectée à <i>Fusarium sambucinum</i> .....	20
Figure 5 : <i>Fusarium proliferatum</i> , coloré au bleu de lactophénol. Grossissement x400. ....	20
Figure 6 : Filaments (hyphes ou hyphae) de <i>Fusarium</i> colorés au bleu de lactophenol. Grossissement x400.....	22
Figure 7 : <i>Fusarium</i> observé au microscope : phialides. Coloration au bleu de lactophenol.....	23
Figure 8 : <i>Fusarium oxysporum</i> observé au microscope optique en contraste de phase.....	23
Figure 9 : Microconidies et chlamydospores de <i>F. oxysporum</i> observés au microscope à contraste de phase.....	23
Figure 10 : Principaux facteurs de virulence retrouvés chez <i>Fusarium</i> .....	26
Figure 11 : Croissance de <i>F. oxysporum</i> dans des cornées humaines incubées à pH 7,3 (coloration PAS ; grossissement x 200).....	28
Figure 12 : Nombre moyen d'UFC dénombrées en fonction des souches de <i>Fusarium</i> étudiées avec le produit Regard® dilué au demi en milieu liquide .....	38
Figure 13 : Nombre moyen d'UFC dénombrées en fonction des souches de <i>Fusarium</i> étudiées avec le produit Regard® dilué au 9/10ème. ....	40
Figure 14 : Nombre moyen d'UFC dénombrées en fonction de la souche de <i>Fusarium</i> étudiée après traitement des lentilles de contact « 1 day Acuvue® moist for astigmatism » avec le produit Jazz Comfort®. Résultats comparés avec et sans l'étape de détersion mécanique.....	41
Figure 15 : Nombre moyen d'UFC dénombrées en fonction de la souche de <i>Fusarium</i> étudiée après traitement des lentilles de contact « 1 day Acuvue® moist for astigmatism » avec le produit Biotrue®. Résultats comparés avec et sans l'étape de détersion mécanique. ....	42
Figure 16 : Nombre moyen d'UFC dénombrées en fonction de la souche de <i>Fusarium</i> étudiée après traitement des lentilles de contact « 1 day Acuvue® moist for astigmatism » avec le produit Regard®. Résultats comparés avec et sans l'étape de détersion mécanique. ....	43
Figure 17 : Nombre moyen d'UFC dénombrées en fonction de la souche de <i>Fusarium</i> étudiée après traitement des lentilles de contact « 1 day Acuvue® moist for astigmatism » avec le produit Precilens B5®. Résultats comparés avec et sans l'étape de détersion mécanique.....	44
Figure 18 : Nombre moyen d'UFC dénombrées en fonction de la souche de <i>Fusarium</i> étudiée après traitement des lentilles de contact « 1 day Acuvue® moist for astigmatism » avec le produit Hy-Care®. Résultats comparés avec et sans l'étape de détersion mécanique. ....	45
Figure 19: traitement des lentilles de contact « 1 day Acuvue® moist for astigmatism » avec une solution stérile de NaCl à 9‰, avec une étape de détersion mécanique. Résultats comparés avec des lentilles incubées avec <i>Fusarium</i> , sans aucune désinfection.....	46
Figure 20 : Nombre moyen d'UFC dénombrées en fonction de la souche de <i>Fusarium</i> étudiée ; résultats comparés entre les différents produits d'entretien pour lentilles de contact testés sans action mécanique.....	48
Figure 21 : Nombre moyen d'UFC dénombrée en fonction de la souche de <i>Fusarium</i> étudiée ; résultats comparés entre les différents produits d'entretien pour lentilles de contact testés avec action mécanique.....	49
Figure 22 : Nombre moyen d'UFC de <i>Fusarium sacchari</i> dénombrées, en fonction du produit utilisé avec étape de détersion mécanique*. Résultats comparés entre différents modèles de lentilles de contact. ....	51
Figure 23 : Absorption horaire initiale de PHMB en fonction des matériaux de lentille considérés .....	57
Figure 24 : Concentration en principe actif et activité antifongique en fonction du temps d'incubation avec des lentilles en Etafilcon A .....	57
Figure 25 : Mécanismes de résistance d'un biofilm fongique de <i>C. albicans</i> .....	60
Figure 26 : Représentation graphique de l'efficacité de l'action mécanique sur la clairance microbienne à la surface des lentilles de contact.....	61
Figure 27 Etude comportementale vis-à-vis du port de lentille. ....	65

## Liste des tableaux

Tableau I : Exemples d'effet des mycotoxines de <i>Fusarium</i> sur les cellules animales et végétales.....	26
Tableau II : Récapitulatif des caractéristiques des produits d'entretien testés .....	34
Tableau III : Caractéristiques des lentilles utilisées .....	36
Tableau IV : Evaluation de l'inhibition de la croissance fongique de chacun des produits d'entretien dilués au demi en milieu liquide. ....	37
Tableau V : Evaluation de l'inhibition de la croissance fongique de chacun des produits d'entretien, dilués aux 9/10ème, en milieu liquide.....	39

## I. Introduction

Parmi les troubles sensoriels, les troubles de la vision sont les plus fréquents en France. Selon une étude par sondage réalisée en 2014 : environ 36% des hommes et 56% des femmes de 20-29 ans déclarent des problèmes de vision. Ces problèmes de vision se généralisent après 50 ans avec 96% des personnes déclarant avoir un trouble de la vision(1).

Parmi les mesures correctives, les lunettes restent la principale option choisie chez les Français : environ 36 millions de porteurs de lunettes contre 3 millions de porteurs de lentilles de contact d'après une estimation de 2016 (2). Si on s'intéresse aux motivations du port de lentilles de contact, les utilisateurs les préfèrent aux lunettes pour des raisons esthétiques, et fonctionnelles : 46% des porteurs de lentilles les trouvent plus esthétiques que les lunettes ; 38% pensent que c'est plus pratique ; 32% trouvent les lentilles plus confortables ; 27% trouvent que leur champ de vision est plus large avec des lentilles (3).

Cependant le port de lentilles entraîne des microtraumatismes de l'épithélium cornéen et expose à davantage de complications que les lunettes. Parmi ces complications, on peut citer le risque d'hypoxie, le ralentissement sur le renouvellement de l'épithélium cornéen ou encore sur son épaisseur. Outre les atteintes physiologiques, il a été rapporté un risque infectieux supplémentaire lors du port de lentilles de contact (4). Cela s'explique par le contact prolongé et rapproché de la cornée avec une surface potentiellement contaminée par des micro-organismes. Les kératites fongiques sont d'ailleurs souvent graves car les espèces fongiques impliquées sont multirésistantes et les antifongiques diffusent mal au niveau oculaire (5). Cela oblige à l'étude de stratégie thérapeutique complémentaire parfois innovante comme le suggère l'article de 2019 de Naranjo et al. utilisant la thérapie photo dynamique couplée au Rose-bengale, comme traitement complémentaire des kératites fongiques en plus des traitements antifongiques(6–10).

Les travaux de cette thèse s'inscrivent dans un contexte de recrudescence des kératites fongiques survenant chez les porteurs de lentilles. Depuis les années 2005-2006, une augmentation de l'incidence des kératites fongiques et amibiennes chez les porteurs de lentilles de contact a été décrite d'abord en Asie du sud-est(11,12), puis ensuite aux USA(13) et enfin en Europe (14,15). En 2006, cette recrudescence de cas a été au moins pour partie attribuée à l'utilisation de la solution d'entretien des lentilles ReNu® with MoistureLoc® (Bausch & Lomb, Rochester, NY)(16,17). Cet événement a entraîné : i) l'arrêt de la



production de ce produit ii) son retrait de la vente et iii) le rappel des lots déjà distribués(18–21). L'origine probable du manque d'efficacité de ce produit reposerait sur un additif thermolabile interagissant avec le principe actif(22). Par la suite, dans une communication de Bullock et al. parue en 2014, l'impact de la température sur la concentration en Alexidine (principe actif du ReNu® with MoistureLoc®) a été étudiée. Il a été démontré qu'avec des températures élevées, l'Alexidine était adsorbée sur la paroi du flacon du produit ReNu® with MoistureLoc®(23). L'origine de la perte d'efficacité du produit semblait donc plurifactorielle bien qu'à minima lié à une condition de température.

Suite à cet événement, la norme NF EN ISO 14729 décrivant les exigences microbiologiques et méthodes d'essai des produits et protocoles d'entretien des lentilles de contact a été réévaluée et actualisée en octobre 2010 (dernière version en date). Cependant, des critiques persistent quant à cette norme ISO 14729 jugée trop peu contraignante et trop éloignée des conditions réelles d'utilisation. Par exemple, une critique repose sur les souches microbiennes à tester préconisées par la norme. Mohammadinia et al. ont rapporté une efficacité insuffisante des produits d'entretien des lentilles sur des souches bactériennes en utilisant des souches cliniques alors que les résultats obtenus en utilisant des souches de référence (préconisées par la norme) étaient satisfaisant(24). Boost et al. ont constaté des résultats similaires en comparant des souches bactériennes et fongiques cliniques avec les souches de référence(25). Hume et al. ont également observé des résultats analogues en comparant les résultats obtenus sur *Fusarium keratoplasticum* ATCC 36031 (préconisée par la norme) et des souches de *Fusarium* isolées de patients ou de l'environnement(26).

Aujourd'hui, même avec le retrait du marché de la solution désinfectante initialement suspectée d'être à l'origine de la recrudescence des cas de kératites fongiques ; avec l'actualisation de la norme NF EN ISO 14729 : l'incidence des kératites fongiques et particulièrement à *Fusarium* n'a pas diminuée. On constate même une augmentation des cas en France depuis plusieurs années.

L'origine de la recrudescence des cas de kératites fongiques et plus particulièrement à *Fusarium* reste à ce jour indéterminée. Parmi les hypothèses envisagées, on peut s'interroger sur l'efficacité des produits d'entretien des lentilles sur les souches de *Fusarium* isolées cliniquement. Ainsi le travail de cette thèse vise à étudier cette hypothèse. Nous nous proposons donc ici d'étudier l'efficacité de différentes solutions d'entretien des lentilles de

contact disponibles sur le marché sur plusieurs souches de *Fusarium*. Une approche expérimentale en milieu liquide a été utilisée en premier lieu avant de compléter ce travail avec une étude plus concrète sur lentilles et d'évaluer l'impact du développement de biofilms et leur élimination par action mécanique. L'influence du type de lentille testée a également été étudiée au cours de ce travail.

## II. Généralités

### II.1 Généralités sur les *Fusariums*

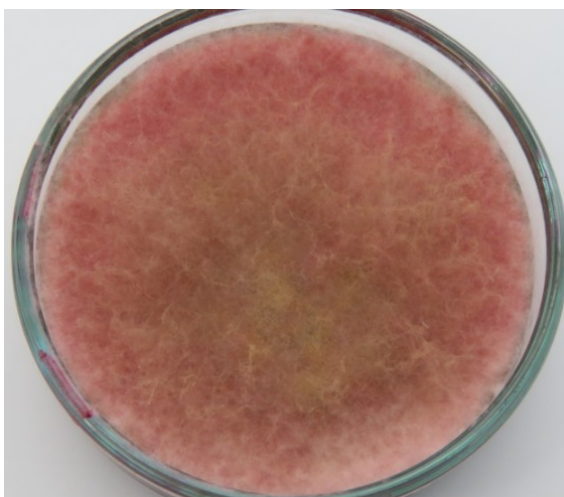
#### II.1.1 Historique et taxonomie

Le genre *Fusarium* tire son nom du latin *fuscus* car ses spores sont en forme de fuseau. La première description du genre *Fusarium* a été réalisée par Link en 1809, ce dernier a créé le genre pour y classer des espèces présentant des spores cloisonnées, fusiformes, formées sur des stromas. Ses descriptions étaient basées de l'observation microscopique d'un *Fusarium roseum*, mais aujourd'hui l'espèce type est *F. sambucinum*. (Espèce décrite en 1869, également connue sous le nom *Fusarium sulphureum*) il s'agit d'un pathogène de la pomme de terre(27).



**Figure 1 : Fusariose du maïs (*Fusarium roseum*)**

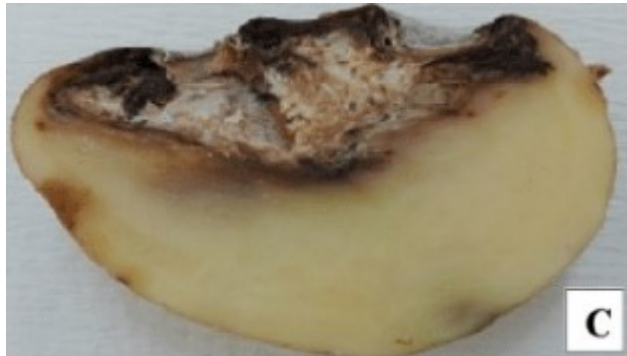
D'après base de donnée mycologique : mycobd.fr(28); photographie © 2013 Rémy Péan.



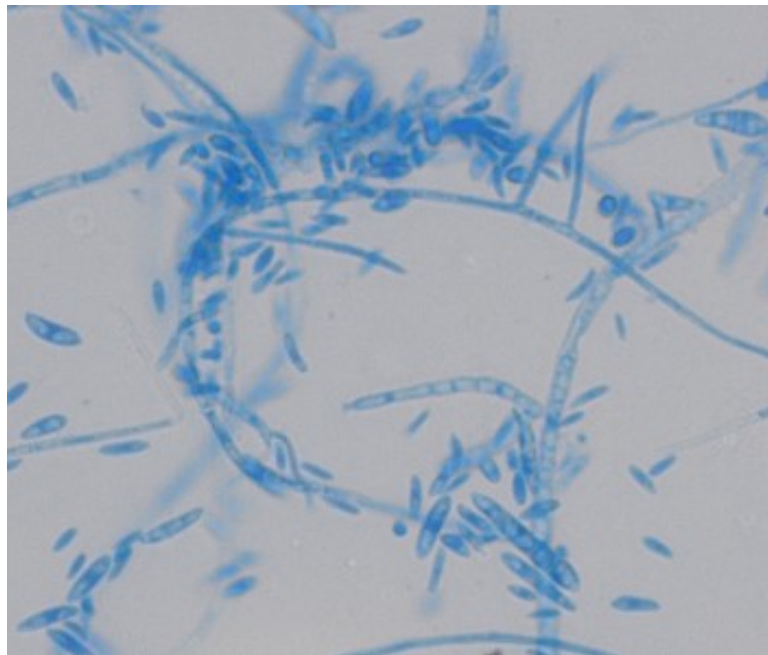
**Figure 2 : *Fusarium roseum* sur milieu de culture**  
D'après Colección de Microorganismos de la Pontificia Universidad Javeriana,  
Colombia.(29)



**Figure 3 : *Fusarium roseum* en milieu de culture, pigment rouge « Carmine » typique de l'espèce**  
D'Après (30)  
Photographie de Robert L. James, USDA Forest Service.



**Figure 4 : Pomme de terre infectée à *Fusarium sambucinum***  
D'après Termorshuizen et al(27)



**Figure 5 : *Fusarium proliferatum*, coloré au bleu de lactophénol. Grossissement x400.**  
(Photographie personnelle)

Les premières classifications du genre *Fusarium* se basaient sur de nombreux critères, outre l'aspect microscopique en fuseau des macroconidies : Une opinion commune à l'époque voulait qu'à une espèce végétale donnée il correspondait un *Fusarium* spécifique qui constituait alors une espèce fongique à part entière.

Ainsi, l'espèce végétale atteinte, les caractéristiques macroscopiques et microscopiques des colonies fongiques et les capacités de croissance sur différents milieux de culture spécifiques étaient autant d'éléments classant les *Fusarium* dans différentes espèces. Finalement, sur ces critères, le genre *Fusarium* comptait plus de 1000 espèces distinctes en 1930.

En 1935, Wollenweber & Reinking dans leur ouvrage "Die Fusarien", proposent une nouvelle classification basée uniquement sur les caractéristiques mycologiques du *Fusarium*, indépendamment de l'hôte végétal. Ils décrivent ainsi : 16 sections, 66 espèces de *Fusarium*, et 77 sous-variétés (*formae speciales*) (31). Certaines espèces ainsi décrites sont encore considérées à l'heure actuelle, et leur travail a longtemps servi de base pour la taxonomie des *Fusarium*

Par la suite, Snyder et Hansen par leurs travaux dans les années 1940-1950, compilés dans un article publié en 1954 (32), simplifièrent grandement cette classification : le genre *Fusarium* comportait alors 9 espèces. Ce sont eux qui décrivent pour la première fois *Fusarium solani* et *Fusarium oxysporum* (dont on sait aujourd'hui qu'ils comportent plusieurs espèces distinctes (complexe d'espèce ou « species complex »).

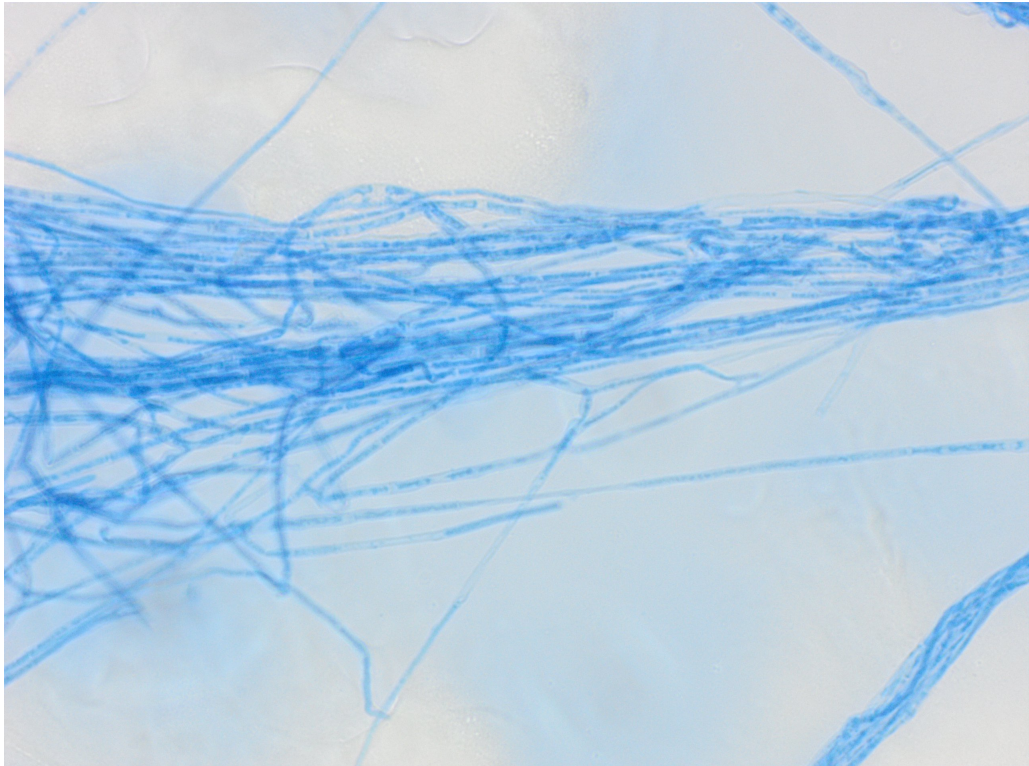
Les années suivantes furent marquées par de nombreux travaux sur la taxonomie des *Fusarium*, avec parfois des désaccords entre équipes (33).

Parmi les ouvrages historiques récents, on peut citer Nelson, Toussoun et Marasas qui publient en 1983 leur classification : sous le titre « *Fusarium Species: An Illustrated Manual for Identification* »(34), basée sur la morphologie des macroconidies, la morphologie des microconidies et la production de pigment par les colonies du genre *Fusarium*. Ils précisent notamment les modalités d'isolement et de culture mycologique des différentes espèces.

L'année suivante, ils publièrent un second ouvrage détaillant les différentes mycotoxines produites en fonction des espèces du genre *Fusarium* « *Toxigenic Fusarium species. Identity and mycotoxicology.* » (35).

## II.1.2 Taxonomie actuelle

Aujourd'hui, la classification fongique décrit les *Fusarium* comme appartenant à la famille des hyalohyphomycètes : c'est-à-dire des champignons à filaments cloisonnés, hyalins.

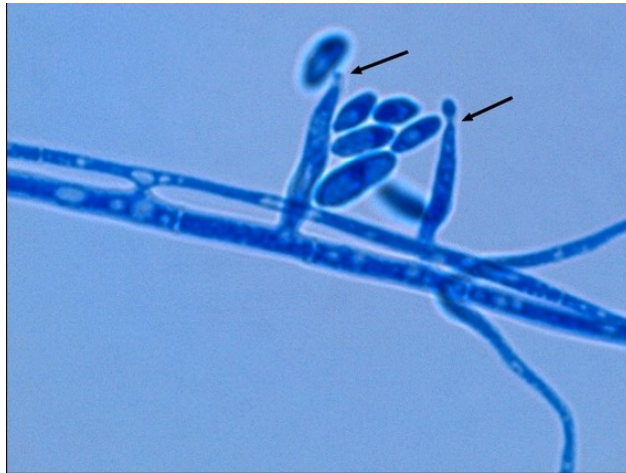


**Figure 6 : Filaments (hyphes ou hyphae) de *Fusarium* colorés au bleu de lactophenol. Grossissement x400**

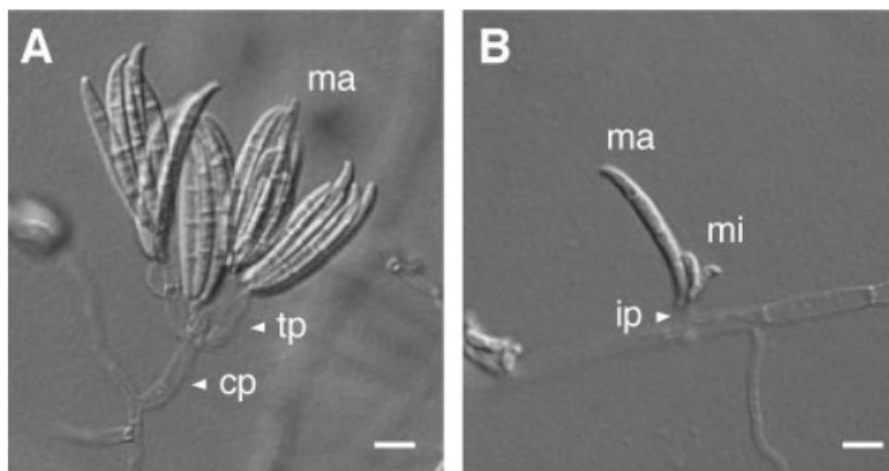
Remarquez les cloisons ou septa au sein des filaments.  
(Photographie personnelle)

Ce sont des Deutéromycètes (ou « champignons imparfaits ») : se multipliant de façon asexuée (végétative). On connaît la forme sexuée (Téléomorphe ou « forme parfaite ») de certaines espèces de *Fusarium* : elles appartiennent à la classe des Ascomycètes, aux genres *Giberella*, *Calonectria* et *Nectria*. Mais pour beaucoup de *Fusarium*, la forme « parfaite » demeure inconnue. Actuellement, le genre *Fusarium* comprend 305 espèces nommées (36), réparties au sein de 18 complexes d'espèces (37), dont au moins 6 sont régulièrement impliqués en pathologie humaine (38).

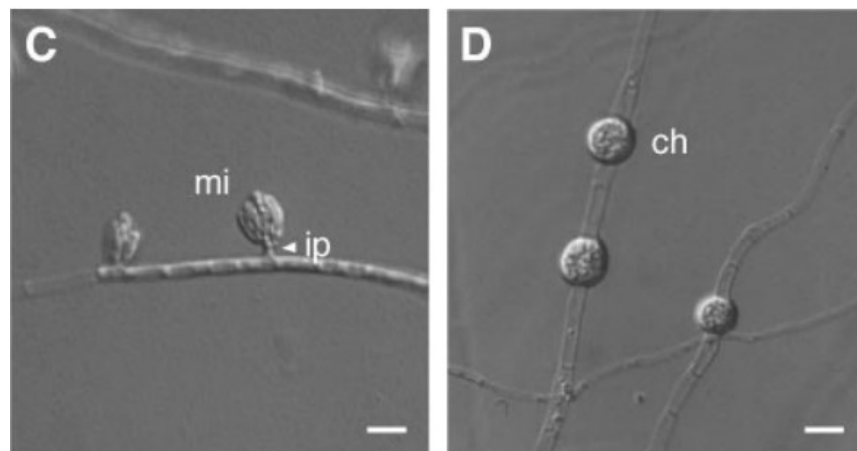




**Figure 7 : *Fusarium* observé au microscope : phialides. Coloration au bleu de lactophenol.**  
 Remarquez les septa au sein des hyphae. Des phialides se développent perpendiculairement aux hyphae ;  
 à leur extrémité, on trouve des micro conidies en formation (flèches)  
 Photographie d'après Yuri.(39)



**Figure 8 : *Fusarium oxysporum* observé au microscope optique en contraste de phase.**  
 A) Macroconidies (ma) à l'extrémité de phialides terminaux (tp) portés par des conidiophores (cp). B)  
 Macro conidie (ma) et microconidies (mi) se développant à partir d'un phialide intermédiaire  
 (40)



**Figure 9 : Microconidies et chlamydospires de *F. oxysporum* observés au microscope à contraste de phase**  
 C) Micro conidies (mi) se développant à partir d'un phialide intermédiaire(ip) ; D) Chlamydospore (ch) :  
 renflement au niveau d'un hyphe causé par une accumulation de lipides membranaires. (40)

### II.1.3 Écologie

Les espèces de *Fusarium* sont ubiquitaires et peuvent être trouvées dans le sol, dans l'air et sur les plantes (41,42). Le genre *Fusarium* est surtout connu comme étant associé aux récoltes de céréales et à la poussière de grains (seigle, orge, maïs, avoine, blé et sarrasin). Certaines espèces de *Fusarium*, telles que le *F. solani*, sont souvent associées aux céréales ; par conséquent, le complexe d'espèces *solani* est souvent isolé en régions rurales.

L'origine hydrique des *Fusarium* est également bien documentée : par exemple, dans les systèmes de distribution d'eau d'hôpitaux(43,44), dans les eaux stagnantes des humidificateurs. De plus, les champignons du genre *Fusarium* peuvent être retrouvés dans les habitations : on le retrouve sur les matériaux de construction et dans des systèmes de climatisation contaminés. Des études scandinaves ont démontré que les produits les plus vulnérables à la contamination fongique étaient des matériaux organiques endommagés par l'eau contenant de la cellulose, tels que le jute, le papier peint, le carton et le bois (45,46)

*Fusarium* est présent dans l'environnement toute l'année, mais les concentrations les plus élevées de *Fusarium* aéroportée sont enregistrées pendant l'été, elles atteignent leur maximum pendant la saison estivale des pluies si bien que l'incidence des kératites à *Fusarium* reste beaucoup plus élevée dans les pays au climat chaud et humide (5) (Inde en particulier(47)). La dissémination de *Fusarium* se fait principalement par la dispersion des spores humides via les éclaboussures d'eau, les insectes ou le vent.

Ainsi, le contact rapproché avec la terre et avec des végétaux contaminés, notamment les traumatismes oculaires restent des facteurs de risque majeurs bien identifiés de kératite fongique. D'autres facteurs de risque sont : les traitements par antibiotiques à large spectre, par corticostéroïdes topiques ou un antécédent de chirurgie cornéenne (kératoplastie totale).

### II.1.4 Pathogénicité

Chez l'Homme, la pathogénicité du genre *Fusarium* est désormais bien établie. Ce genre peut être responsable d'infections cutanées, des phanères, voire d'infections systémiques chez les patients immunodéprimés (38,48–50). Enfin, et c'est principalement ce qui nous intéresse ici, les champignons du genre *Fusarium* sont le premier agent fongique responsable de kératites chez l'Homme (48).



Historiquement, les kératites à *Fusarium* étaient plutôt décrites chez des patients des zones tropicales, et notamment les agriculteurs, population particulièrement exposée du fait de contact prolongés/rapprochés avec la terre et avec des végétaux potentiellement contaminés. Comme évoqué précédemment ; la kératite à *Fusarium* survenant le plus souvent dans les suites d'un trauma oculaire avec un débris végétal contaminé(51–56). Les cas de kératites fongique chez les porteurs de lentilles de contact étant peu rapportés à cette époque (57) mais on constate depuis la fin des années 1990 une recrudescence d'incidence marquée chez les dans ce contexte (58–60).

Plusieurs complexes d'espèces de *Fusarium* sont impliqués en pathologie humaine parmi lesquels les plus fréquemment cités sont les complexes d'espèces *Fusarium solani* (FSSC), ou *Fusarium oxysporum* (FOSC). Chang et al. ont démontré en 2006 que sur 39 isolats issus de 38 patients touchés par l'épidémie de 2005-2006 : 30 étaient des *Fusarium* du complexe d'espèce solani (FSSC), 7 étaient des *Fusarium* du complexe d'espèce oxysporum (FOSC) (13). Plus récemment, dans l'étude de Hung et al. parue en juillet 2020 sur l'épidémiologie des kératites fongiques survenues à Taiwan de 2015 à 2018 : 65 cas de kératites fongiques ont été rapportés. Le genre les plus souvent en cause était *Fusarium* (29 cas). Les espèces en cause étaient *F. solani* (22 cas), *F. oxysporum* (3 cas), *F. dimerum* (2 cas) et *F. fujikuroi* (1 cas) (61). En Europe, Dos Santos et al. dans leur étude parue en avril 2020 portant sur l'épidémiologie des kératites à *Fusarium* aux Pays-Bas de 2005 à 2016, ont relevé 89 cas de kératite (15). Sur les 89 cas, les espèces les plus souvent en cause étaient *F. oxysporum stricto sensu* (22 cas), *F. solani stricto sensu* (16 cas), *F. petroliphilum* (8 cas), *F. keratoplasticum*, *F. proliferatum* et *F. dimerum* (7 cas chacun) (15)

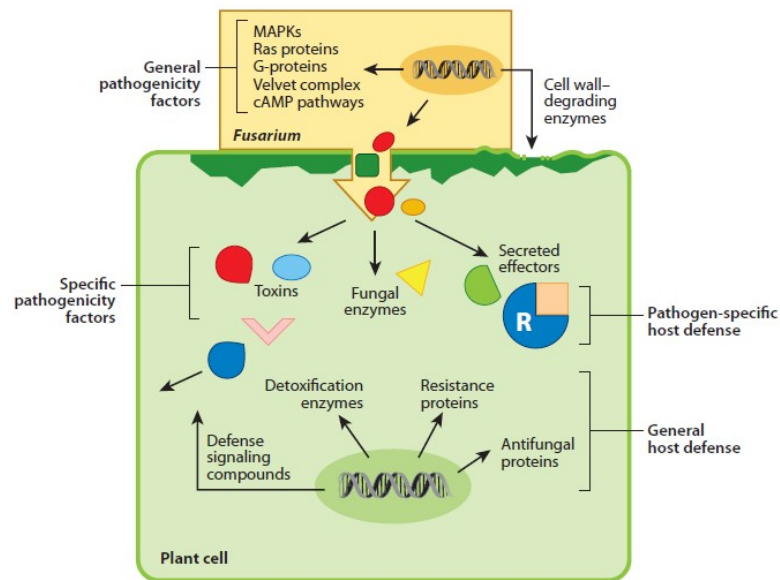
### II.1.5 Facteurs de virulence de *Fusarium*

Quelques données existent sur les facteurs de virulence des champignons du genre *Fusarium* mais principalement documentées à partir des études botaniques. Certains gènes présents au sein des espèces du genre *Fusarium* sont des gènes de pathogénicité communs à de nombreux champignons. Ces gènes sont impliqués dans des voies de signalisation endogènes ou dans la réception de signaux exogènes. Il s'agit de gènes codant pour : des protéines de la voie de signalisation MAPK (mitogene-activated protein kinase), des protéines impliquées dans les voies de signalisation impliquant les protéines-G, des protéines impliquées dans la voie de signalisation de l'AMPc, ou encore des protéines du « velvet complex » (*LaeA/VeA/VelB*). La modification d'expression de ces gènes a un impact direct sur la pathogénicité de l'espèce fongique considérée mais les différentes interactions

entre ces voies de signalisation et leur impact sur le pouvoir pathogène du *Fusarium* ne sont pas bien comprises à l'heure actuelle.

On retrouve également des gènes de pathogénicité spécifique selon les espèces de *Fusarium*. Ces derniers sont directement impliqués dans les interactions hôte-*Fusarium*. En ce qui concerne les facteurs de virulence sur les hôtes humains ou animaux : Zhang et al. ont rapporté que les facteurs de virulence spécifiques du complexe d'espèce oxysporum, étaient portés par des chromosomes surnuméraires (SP) et qu'une transmission de ces facteurs de virulence était possible par transfert horizontal entre des souches appartenant même parfois à des phylums différents (62). Ceci suggère des échanges possibles inter-espèces.

On sait que le complexe d'espèce oxysporum possède une habilité exceptionnelle à pénétrer les tissus hôtes (63). De plus, la capacité des souches de *Fusarium* à sécréter des toxines influencerait notamment sur la réponse immunitaire par l'intermédiaire des lymphocytes T(64). Les principaux facteurs de virulence retrouvés chez *Fusarium* sont récapitulés dans la Figure 10. Les effets constatés des mycotoxines trichothécènes sont récapitulés dans le tableau I.

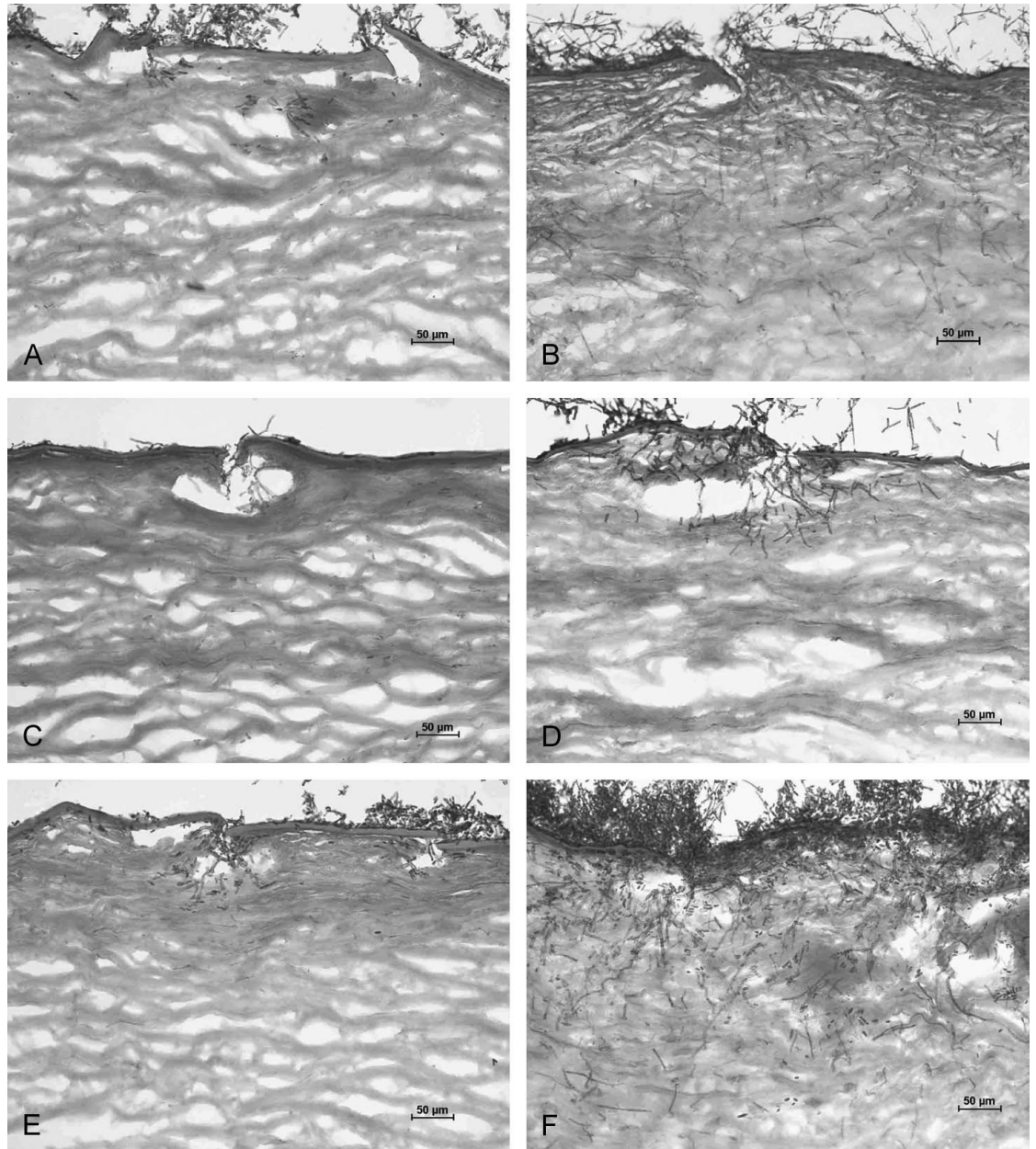


**Figure 10 : Principaux facteurs de virulence retrouvés chez *Fusarium***  
D'après (62)

**Tableau I : Exemples d'effet des mycotoxines de *Fusarium* sur les cellules animales et végétales.**  
D'après (64)

Effects	Tissue or cell type		References
	Animals	Plants	
Inhibition of protein synthesis	Reticulocyte cell-free system, Vero cells, rat lymphocytes	Wheat seedling leaves, maize leaf and kernel	Carter et al. (1976), Thompson and Wannemacher (1986), Miller and Arnison (1986), Casale and Hart (1988)
Inhibition of RNA and DNA synthesis	Human (HeLa) cells, various mice and rat tissues, human erythroleukaemia cell line	–	Thompson and Wannemacher (1986, 1990), Minervini et al. (2004)
Alteration of membrane structure	L-6 myoblast, liver, spleen, kidney, thymus and bone marrow or rats	Wheat spikes and kernels	Bunner and Morris (1988), Suneja et al. (1989), Kang and Buchenauer (1999)
Mitochondria function	Rat hepatocytes, a human erythroleukaemia cell line	Inhibition of enzyme activity in maize	Pace et al. (1988), Cosette and Miller (1995), Minervini et al. (2004)
Apoptosis or programmed cell death	Jurkat human T-lymphoid cells, human leukemic cells, mice leukocytes	–	Shifrin and Anderson (1999), Yang et al. (2000) Islam and Pestka (2003)
Activation of MAPK	Jurkat human T-lymphoid cells, human leukemic cells.	–	Shifrin and Anderson (1999), Yang et al. (2000)
Activation of the cytokine	Murine CD4 <sup>+</sup> T cells, human lymphocytes	–	Dong et al. (1994), Ouyang et al. (1995), Mekey et al. (2001)

En ce qui concerne les facteurs de virulence des *Fusarium* dans les kératites, Yua et al. dans un article paru en 2010, ont étudié le rôle du gène régulateur de transcription PacC sur les capacités de pénétration cornéenne de *F.oxysporum* (65). Ils ont démontré sur une cornée l s e par une aiguille, via l'utilisation de souche sauvage (PacC+), mut e (PacC-) et compl t e (PacC<sub>ectopique</sub>) : que l'expression du gène PacC était directement impliqué dans la pénétration de la surface et du stroma cornéen (Figure 11).



**Figure 11 : Croissance de *F. oxysporum* dans des cornées humaines incubées à pH 7,3 (coloration PAS ; grossissement x 200)**

D'après (65) A) La souche sauvage de *F. oxysporum* envahissait la surface cornéenne après 1 jour. ; B) La souche sauvage de *F. oxysporum* progressait dans le stroma cornéen profond au 3<sup>ème</sup> jour après l'inoculation. ; C) La souche mutée PacC- ne produisait pas d'hyphae au sein du tissu cornéen après 1 jour. ; D) Après 3 jours, la souche mutée PacC- produisait des hyphae envahissant la partie antérieure du stroma cornéen ; E) La souche mutée PacCectopique formait des hyphae dans le stroma antérieur après 1 jour ; F) La souche mutée PacCectopique proliférait en surface de la cornea et envahissait le stroma cornéen profond après 3 jour.

## II.2 Historique des lentilles de contact

Si l'on attribue parfois la naissance du concept de lentilles de contact à Léonard de Vinci (*Codex de l'œil*, Manuel D (1508)) qui imagina un système d'immersion de l'œil dans du liquide ; à Renée Descartes qui proposa un concept théorique de tube en verre creux rempli de liquide en 1636 ; ou encore à Thomas Young qui, en 1801 mit au point un

« œillette » rempli de liquide, utilisé comme oculaire de microscope : les premières véritables lentilles de contact ont été mise au point par l'ophtalmologue allemand Adolf Eugene Fick en 1887. Elles auraient été utilisées pour la première fois en 1888 pour corriger des troubles de la vision : (66) . Ces premières lentilles, sclérales afocales, étaient faites de verre soufflé, de 18 à 21 mm de diamètre ; une interface à base de dextrose était nécessaire au niveau des espaces vides entre la lentille de contact et la surface oculaire [annexe 5]. Ces lentilles, lourdes ne pouvaient être portées que quelques heures et devaient être souvent humectées.

L'année suivante, August Müller présente son propre modèle de lentilles de contact lors de son travail de thèse en médecine (67).

En 1929, Joseph Dallos, Médecin Hongrois mit au point une technique de moulage oculaire qui permettait de confectionner des lentilles sclérales en verre soufflé adaptées à l'œil du porteur. Ses travaux ont permis la production de masse des lentilles de contact adaptées à l'œil dans les années qui ont suivi. Ces lentilles de contact en verre soufflé sont restées la seule alternative possible aux lunettes jusqu'aux milieu des années 30. L'invention d'un nouveau matériau le poly méthacrylate de méthyle (PMMA) en 1928, puis sa commercialisation en 1933 sous le nom de Plexiglas® révolutionne la fabrication des lentilles de contact qui deviennent plus légères et mieux tolérées. En 1936, William Feinbloom met au point des lentilles sclérales hybrides en plexiglas et en verre. En 1939, István Györfy fabrique les premières lentilles sclérales entièrement en PMMA. En 1949 sont développées les premières lentilles rigides cornéennes : plus petites et plus confortable que les lentilles sclérales, elles peuvent être portées plus longtemps.

En 1959 : Otto Wichterle et Drahoslav Lím, Chimistes Tchèques, publient leurs travaux sur les gels hydrophiles à usage biologique, par la suite les premières lentilles de contact en hydrogel sont commercialisées dans les années 1960 en Europe de l'est. Les premières lentilles en hydrogel sont approuvées par la FDA en 1971, celles-ci ont rapidement dépassé les lentilles rigides en termes de ventes du fait de leur confort immédiat.

En 1974, Norman Gaylord met au point le siloxane-méthacrylate un matériau rigide combinant les propriétés du PMMA et du silicone perméable à l'oxygène (nom commercial : Polycon). Les premières lentilles en Polycon sont approuvées par la FDA en 1979. Tandis qu'en 1975, les premières lentilles souples à port continu sont mises au point par John de Carle, opticien anglais, sous l'appellation PERMALENS™ elles sont composées d'un copolymère de HEMA/NVP(N-Vinyl pyrrolidone)/MAA(methyl acrylic acid). Approuvées en 1981 par la FDA pour un port continu pendant 30 jours.

En 1995 sont commercialisées les premières lentilles souples jetables. En 1998, les premières lentilles en silicone-hydrogel sont commercialisées par CIBA-Vision, elles combinent la perméabilité élevée à l'oxygène du silicone, avec le confort des lentilles en hydrogel. En 2002 la FDA approuve les lentilles d'orthokéatologie (port nocturne).

Par la suite, les différents matériaux n'ont cessé d'être modifiés et améliorés. Il en résulte une augmentation du confort ; une perméabilité à l'oxygène augmentée, et une plus grande hydrophilie des lentilles de contact à ce jour associé à une diminution des coûts de fabrication.

Aujourd'hui, en France, les lentilles souples sont les plus courantes (67 % versus 33% pour les lentilles rigides). Parmi les lentilles souples, 42% sont des lentilles journalières jetables (dont 80% en Silicone-Hydrogel) et 58% des lentilles souples réutilisables. La part des lentilles souples en silicone-hydrogel tend à augmenter au détriment des lentilles souples en hydrogel (68).

### *II.3 Historique de l'entretien des lentilles de contact*

Ce sujet semble avoir été peu abordé dans la littérature aussi, des imprécisions demeurent : on peut néanmoins citer Szczotka-Flynn et al. qui traitent ce thème dans un article de 2013 (69).

Les premiers systèmes de nettoyage des lentilles de contact étaient basés sur la chaleur : une pastille de sel était incorporée à de l'eau distillée, portée à chaud entre 80 et 90 °C pendant 10 minutes(70). Par la suite l'eau distillée a rapidement été remplacée par du sérum physiologique stérile prêt à l'emploi.

Ces systèmes chauffants étaient efficaces contre les microorganismes, mais présentaient l'inconvénient d'être encombrants et destructeur pour les lentilles de contact.

Par la suite, les premiers systèmes d'entretien « chimiques » contenant des agents antiseptiques et des conservateurs ont été mis sur le marché. Peu après, sont apparus les produits désinfectants à base de peroxyde d'hydrogène. Dans les deux cas, une étape supplémentaire de rinçage de la lentille par une solution séparée était nécessaire.

Au cours des années 1970, les premiers produits contenant des conservateurs et antiseptiques combinées aux solutions de rinçage sont apparus (premières « Multipurpose solutions » MPS) ; par la suite, des surfactants et des agents lubrifiants ont été ajoutés aux solutions existantes pour créer des solutions « tout-en-un ».

En dehors du peroxyde d'hydrogène, les premiers agents antiseptiques furent le Thimerosal, des dérivés de chlorure de chlorexidine, des complexes contenant de l'iode ou encore du chlorure de benzalkonium. Tous ces produits se sont révélés irritants voire allergisants. Ils ont désormais été remplacés par le Polyhexaméthylène Biguanide (PHMB), le Polyquaternium-1 (PQ-1), le myristamidopropyl diméthylamine (MAPD ou Aldox®) et l'Alexidine (qui appartient à la classe des biguanides).

Historiquement, une étape de déterision mécanique était nécessaire avec les produits d'entretien pour lentilles de contact. Cette étape est momentanément tombée en désuétude vers la fin des années 1990 - le début des années 2000 pour des raisons de facilité et de confort d'utilisation. Depuis l'épidémie de kératite à *Fusarium* attribuée en partie à ReNu® with MoistureLoc® en 2005, cette étape de déterision mécanique a été petit à petit réinstaurée.

A l'heure actuelle, le consensus est d'inclure une étape de déterision mécanique et une étape de rinçage dans les protocoles de désinfection de lentilles de contact avec une solution « tout-en-un ». Il est à noter que la FDA n'a pas approuvé de solution d'entretien « tout-en-un » avec l'indication « sans déterision mécanique » depuis plusieurs années (69).

#### *II.4 Objectif de la thèse*

Aujourd'hui, de nombreux produits d'entretien des lentilles existent sur le marché. Les solutions multifonctions sont les plus utilisées d'après l'enquête rétrospective par questionnaire de Dutot et al.(71). Cette enquête rapportait que 59% des utilisateurs de lentilles de contact utilisaient des solutions multifonctions "tout-en-un" et 35% des solutions oxydatives (à base de peroxyde d'hydrogène) mais que 80% des porteurs de lentilles de contact atteint d'infection oculaire utilisaient des produits d'entretien pour lentilles de contact de type solutions multifonctions « tout-en-un ». Ainsi dans le cadre de ce travail, un intérêt particulier a été porté à l'évaluation de certaines de ces solutions multifonctions "tout-en-un" vis-à-vis de leur efficacité désinfectante contre le genre *Fusarium*.

### III. Matériel et méthodes

#### *III.1 Souches utilisées*

Différentes souches cliniques du genre *Fusarium* (toutes isolées chez des patients atteints de kératites) ont été utilisées pour ce travail. Les souches suivantes provenaient toutes d'isolement obtenus au laboratoire de mycologie du CHU de Rouen : *F. solani*, *F.*

*oxysporum*, *F. proliferatum*, *F. petroliphilum*, *F. sacchari*. L'identification ayant été initialement réalisée par MALDI-TOF, les souches avaient été conservées en cryotubes de congélation (Dutscher, France) à -20°C.

### *III.2 Conditions de culture*

Les souches à tester ont été décongelées, repiquées sur gélose Sabouraud gentamycine + chloramphénicol (Biorad, France) et incubées à 30°C pendant 3 jours avant utilisation.

### *III.3 Produits d'entretien utilisés*

La liste détaillée des produits d'entretien testés dans le cadre de cette thèse est récapitulée dans le Tableau II.

### *III.4 Essai d'efficacité des produits d'entretien*

#### *III.4.1 Essais en milieu liquide*

Chacun des essais a été réalisé en triplicata.

Ces essais ont été adaptés de la méthode de référence d'évaluation de la sensibilité aux antifongiques en milieu liquide (72).

#### *Essais avec produits d'entretien dilués au demi*

Concrètement : à partir des souches de *Fusarium* repiquées sur géloses Sabouraud gentamycine + chloramphénicol ; une suspension de densité optique 0.15 McFarland (Densitomètre : Densimat® réf 99234, Biomérieux, Italy) a été réalisée en milieu RPMI liquide [Annexe 1]. La suspension mère ainsi obtenue a été diluée au 1/50<sup>ème</sup> en RPMI liquide. Puis, en plaque 96 puits (Dutscher, France), 100 µL de chacun des produits d'entretien à tester ont été déposés par puits et mélangés à 100 µL de la suspension fille de *Fusarium*.

Après 48 heures d'incubation à 30°C, 10 µL de chacun des puits ont été prélevés et ensemencés sur gélose Sabouraud gentamycine + chloramphénicol (Biorad, France). Après 5 jours d'incubation à 30°C, les colonies éventuellement présentes sur géloses ont été dénombrées.



*Essais avec les produits d'entretien dilués au 9/10<sup>ème</sup>*

Les expériences en milieu liquide ont été renouvelées en incubant sur plaque 96 puits : 20 µL de la solution fille de *Fusarium*, mélangés à 180 µL de produit d'entretien à tester (de façon à se rapprocher au mieux des conditions d'utilisation des produits, utilisés purs pour l'entretien des lentilles). Après 48h d'incubation à 30°C, 10 µL de chacun des puits ont été prélevés et ensemencés sur gélose Sabouraud gentamycine + chloramphénicol (Biorad, France). Après 5 jours d'incubation à 30°C, les colonies éventuellement présentes sur géloses ont été dénombrées.

**Tableau II : Récapitulatif des caractéristiques des produits d'entretien testés**

Nom du produit	Laboratoire	Type de lentille	Composition	Fonctions du produit	Principe actif	Temps minimum de désinfection
JAZZ Comfort®	Ophthalmic Compagnie	Lentille souple hydrogel et silicone hydrogel	PHMB (0,0002 %) Allantoïne ; Acide hyaluronique ; Poloxamer ; EDTA (0,01%) ; Tampon phosphate	Nettoyage ; Décontamination ; Conservation ; Rinçage ; Hydratation ; Lubrification	PHMB : Polyhexaméthylène Biguanide (ou Polyhexanide)	4 heures
Biotrue®	BAUSCH & LOMB	Lentille souple hydrogel et silicone hydrogel	Polyquaternium (0,0001%) ; Polyaminopropyl biguanide (0,00013%) ; Acide hyaluronique ; Sulfobétaïne ; Poloxamine ; Acide borique ; Borate de sodium ; EDTA sodique ; NaCl	Nettoyage ; Décontamination ; Conservation ; Rinçage ; Hydratation ; Lubrification ; Élimination des dépôts protéiques	Polyquaternium ; Polyaminopropyl biguanide (désinfectant et conservateur)	4 heures
Regard®	Horus Pharma	Lentille souple	Complexe stabilisé OxyChlorite® ; Hydroxypropylméthylcellulose (0,15%) ; Poloxamer ; Acide borique ; NaCl	Nettoyage ; Décontamination ; Conservation ; Rinçage ; Lubrification	Complexe OxyChlorite® (voir document annexe 2)	6 heures

Le détail des différents produits utilisés est disponible en annexe 2

**Tableau II (suite)**

Nom du produit	Laboratoire	Type de lentille	Composition	Fonctions du produit	Principe actif	Temps minimum de désinfection
Precilens B5®	Precilens	Lentille Rigide Perméable aux gaz	PHMB (0,0001%) ; Poloxamine 0,5% ; Dexpanthenol (provitamine B5) 1% ; Hydriflex-RGP™ 0,5%	Nettoyage ; Décontamination ; Hydratation et « régénération des cellules épithéliales »(avec provitamine B5) ; Rinçage ; Lubrification	PHMB : Polyhexaméthylène Biguanide (ou Polyhexanide)	4 heures
Opti-Free PUREMOIST®	Alcon	Lentille souple, y compris silicone- hydrogel	POLYQUAD® (0,001%) ; ALDOX® (0,0006%) ; tensio- actif mouillant TETRONIC® 1304 ; tensio-actif détergeant : citrate de sodium ; matrice hydratante HydraGlyde® NaCl ; Aminomethylpropanolol ; Sorbitol	Nettoyage ; Décontamination ; Conservation ; Rinçage ; Hydratation ; Élimination des dépôts lipidiques	POLYQUAD® : Chlorure de polidronium ou Polyquaternium-1 ; ALDOX® : Myristamidopropyl Diméthylamine ou MAPD	6 heures
Hy-Care®	CooperVision	Lentille souple : Hydrogel et Silicone - hydrogel	PHMB (1,3 ppm) ; EDTA ; Poloxamer ; Acide hyaluronique ; Phosphate ; NaCl	Nettoyage ; Décontamination ; Conservation ; Rinçage ; Lubrification	PHMB : Polyhexaméthylène Biguanide (ou Polyhexanide)	4 heures
AO Sept® PLUS HydraGlyde®	Alcon	Lentille souple et lentille rigide	Peroxyde d'hydrogène (H2O2) 3% ; Matrice hydratante HydraGlyde® ; Poloxamer ; Acide phosphorique ; Phosphate ; NaCl ; Catalyseur : disque de platine (dans l'étui à lentilles)	Nettoyage ; Décontamination ; Conservation ; Hydratation	Peroxyde d'hydrogène (H2O2) 3%	6 heures pour décomposition complète du peroxyde d'hydrogène. 8 heures en cas de températures basses.

Le détail des différents produits utilisés est disponible en annexe 2

### III.4.2 Essais d'efficacité des produits d'entretien sur lentilles de contact

Des suspensions mères de chacune des souches de *Fusarium* à tester ont été réalisées à une densité optique de 0.3 Mc Farland avant d'être diluées au 1/100<sup>ème</sup> en RPMI liquide. Différents types de lentilles (Tableau III) ont été incubées dans cette suspension fille à température ambiante.

Tableau III : Caractéristiques des lentilles utilisées

Lentille	Type	Composition	Utilisation	Matériau	FDA Lens group
(Johnson & Johnson) Acuvue® : Moist® for astigmatism	Souple	Etafilcon A : 42% ; eau : 58%	Journalière jetable	Hydrogel	IV
(Alcon) Dailies® AquaComfort PLUS®	Souple	Nelfilcon A : 31% ; eau : 69%	Journalière jetable	Hydrogel	II
(Ciba vision/Alcon) Dailies® TOTAL 1™	Souple	Delefilcon A : 67% ; Gradient d'eau : 33% au cœur et >80% en surface	Journalière jetable	Silicone-hydrogel	"V"

Le détail des lentilles utilisées est présenté en (annexe 3)

Le détail des différents groupes de lentilles souples selon la FDA sont présentés en (annexe 4)

Après 24 heures d'incubation, les lentilles ont été récupérées et traitées avec les différents produits d'entretien selon les recommandations du fabricant (Tableau II). Concrètement : i) du produit d'entretien était déposé sur la lentille et une étape de détersion mécanique était réalisée par massage des deux faces de la lentille entre la paume de la main et l'index pendant 10 à 20 secondes ; ii) les lentilles étaient rincées avec le produit testé, iii) les lentilles étaient ensuite placées en tube stérile Falcon® 50mL (Corning, UK / Dutscher, France) et immergées dans le produit testé pour une durée de 8 à 10 heures.

Pour AO Sept® PLUS + HydraGlyde® (Alcon), aucune étape de détersion mécanique n'a été effectuée (conformément aux instructions d'utilisation) : les lentilles étaient placées dans l'étui adapté fourni avec ce produit (voir annexe 2) et immergées dans la quantité préconisée de solution d'entretien pour une durée de 8 à 10 heures. L'étui à lentille était rincé avec une solution stérile de NaCl à 9‰ et séché à l'air libre entre chaque utilisation (conformément aux recommandations du fabricant).

Les lentilles ainsi désinfectées ont ensuite été inoculées sur géloses Sabouraud gentamycine + chloramphénicol (Biorad, France) à 30°C pendant 5 jours avant lecture.

Une condition contrôle de traitement des lentilles a été réalisée en les incubant en solution stérile de NaCl à 9‰, en lieu et place des produits d'entretien pour lentille de contact, en procédant selon le même protocole détaillé plus haut. De plus, pour évaluer l'intérêt de la déterSION mécanique préconisée par l'ensemble des fournisseurs, les mêmes essais de désinfection sur lentilles ont été réalisés mais sans l'étape de déterSION mécanique.

### III.5 Statistiques

Les comparaisons entre les données chiffrées ont été effectuée par analyse de variance par le test d'ANOVA, l'outil statistique utilisé est disponible en ligne sur [www.biostatgv.sentiweb.fr](http://www.biostatgv.sentiweb.fr) ; les calculs y sont réalisés à l'aide du logiciel de statistiques R.

## IV. Résultats

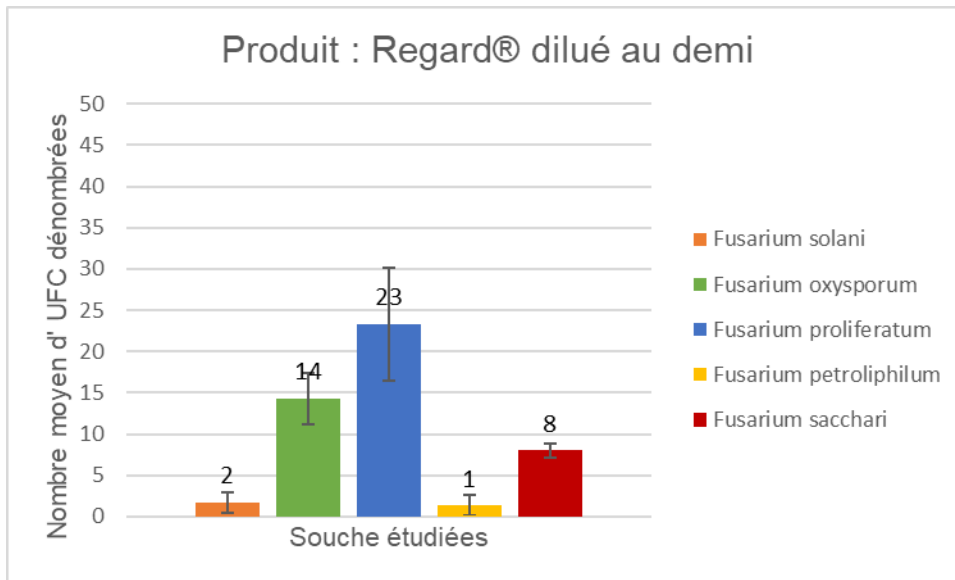
### IV.1 Essais d'efficacité des produits d'entretien en milieu liquide

Les premiers résultats obtenus concernaient les essais réalisés en diluant au demi chacun des produits d'entretien dans les suspensions fongiques. Il a été observé : i) d'une part, une efficacité variable des produits testés et ii) d'autre part, une hétérogénéité d'efficacité selon les souches cliniques testées. Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau IV.

Tableau IV : Evaluation de l'inhibition de la croissance fongique de chacun des produits d'entretien dilués au demi en milieu liquide.

	Jazz comfort®	Biotrue®	Regard®	Precilens B5®	OptiFree Puremoist®	Hy- Care®	AO Sept PLUS+Hydraglyde®
<i>Fusarium solani</i>	Inhibition	Inhibition	Croissance	Croissance	Inhibition	Inhibition	Inhibition
<i>Fusarium oxysporum</i>	Inhibition	Inhibition	Croissance	Inhibition	Inhibition	Inhibition	Inhibition
<i>Fusarium proliferatum</i>	Inhibition	Inhibition	Croissance	Inhibition	Inhibition	Inhibition	Inhibition
<i>Fusarium petroliphilum</i>	Inhibition	Inhibition	Croissance	Inhibition	Inhibition	Inhibition	Inhibition
<i>Fusarium sacchari</i>	Inhibition	Inhibition	Croissance	Croissance	Inhibition	Inhibition	Inhibition

Afin d'évaluer quantitativement la croissance fongique, un dénombrement d'UFC a été réalisé à partir des conditions où les souches de *Fusarium* avaient poussé. Les résultats obtenus avec le produit Regard® sont présentés en Figure 12. Une variabilité d'efficacité a été observée selon les souches clinique de *Fusarium* testées : le produit Regard® semble moins efficace sur la souche de *F. proliferatum*.



**Figure 12 : Nombre moyen d'UFC dénombrées en fonction des souches de *Fusarium* étudiées avec le produit Regard® dilué au demi en milieu liquide**

Les différences constatées entre les souches sont significatives :  $p < 0.01$

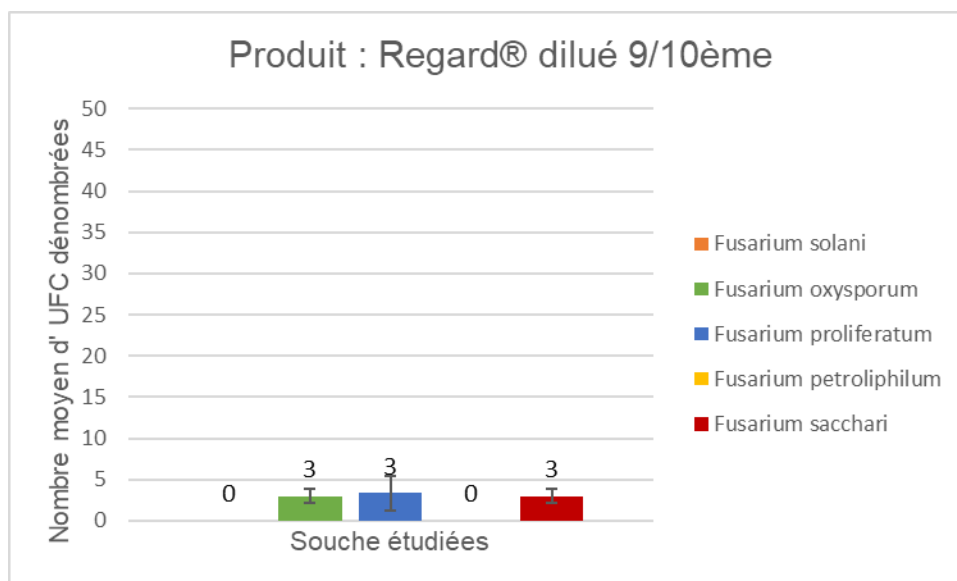
Concernant le produit Precilens B5®, en moyenne, seulement 1 et 3 UFC ont été dénombrées respectivement pour les souches de *F. solani* et de *F. sacchari*. Cette différence n'est pas significative ( $p=0.089$ )

Les résultats suivants (tableau V) concernaient les essais réalisés avec des produits peu dilués (9/10<sup>ème</sup> de produit contre 1/10<sup>ème</sup> de solution de *Fusarium*) de façon à se rapprocher au mieux des conditions d'utilisation. Dans ces conditions, plus proches de celles recommandées par le fournisseur, le produit Precilens B5® inhibe la croissance de l'ensemble des souches de *Fusarium* testées. Cependant le produit Regard® n'arrive toujours pas à inhiber la croissance des souches de *F. oxysporum*, *F. proliferatum* et *F. sacchari*. On note également que dans ces conditions, tous les autres produits testés sont capables d'inhiber la croissance fongique.

**Tableau V : Evaluation de l'inhibition de la croissance fongique de chacun des produits d'entretien, dilués aux 9/10<sup>ème</sup>, en milieu liquide**

	Jazz comfort®	Biotrue®	Regard®	Precilens B5®	OptiFree Puremoist®	Hy- Care®	AO Sept PLUS+Hydraglyde®
<b><i>F. solani</i></b>	Inhibition	Inhibition	Inhibition	Inhibition	Inhibition	Inhibition	Inhibition
<b><i>F.oxysporum</i></b>	Inhibition	Inhibition	Croissance	Inhibition	Inhibition	Inhibition	Inhibition
<b><i>F.proliferatum</i></b>	Inhibition	Inhibition	Croissance	Inhibition	Inhibition	Inhibition	Inhibition
<b><i>F.petroliphilum</i></b>	Inhibition	Inhibition	Inhibition	Inhibition	Inhibition	Inhibition	Inhibition
<b><i>F.sacchari</i></b>	Inhibition	Inhibition	Croissance	Inhibition	Inhibition	Inhibition	Inhibition

Les résultats de la figure 13 représentent le nombre moyen d'UFC dénombrées en fonction de l'espèce de *Fusarium* étudiée avec le produit Regard® peu dilué (9/10<sup>ème</sup>). Comparativement à la figure 1, le nombre moyen d'UFC est réduit lorsque le produit est peu dilué. Il a été observé i) une inhibition de croissance fongique de *F. solani* et de *F. petroliphilum* après incubation avec le produit Regard® peu dilué ; ii) une persistance de croissance fongique de *F. oxysporum*, *F. proliferatum* et *F. sacchari*.



**Figure 13 : Nombre moyen d'UFC dénombrées en fonction des souches de *Fusarium* étudiées avec le produit Regard® dilué au 9/10ème.**

Les différences constatées entre les souches sont significatives :  $p=0.015$

Ainsi, le produit Regard® apparaît insuffisamment efficace lorsqu'il est testé en milieu liquide, y compris lorsqu'il est utilisé peu dilué (9/10<sup>ème</sup> de produit d'entretien pour 1/10<sup>ème</sup> de solution de *Fusarium*).

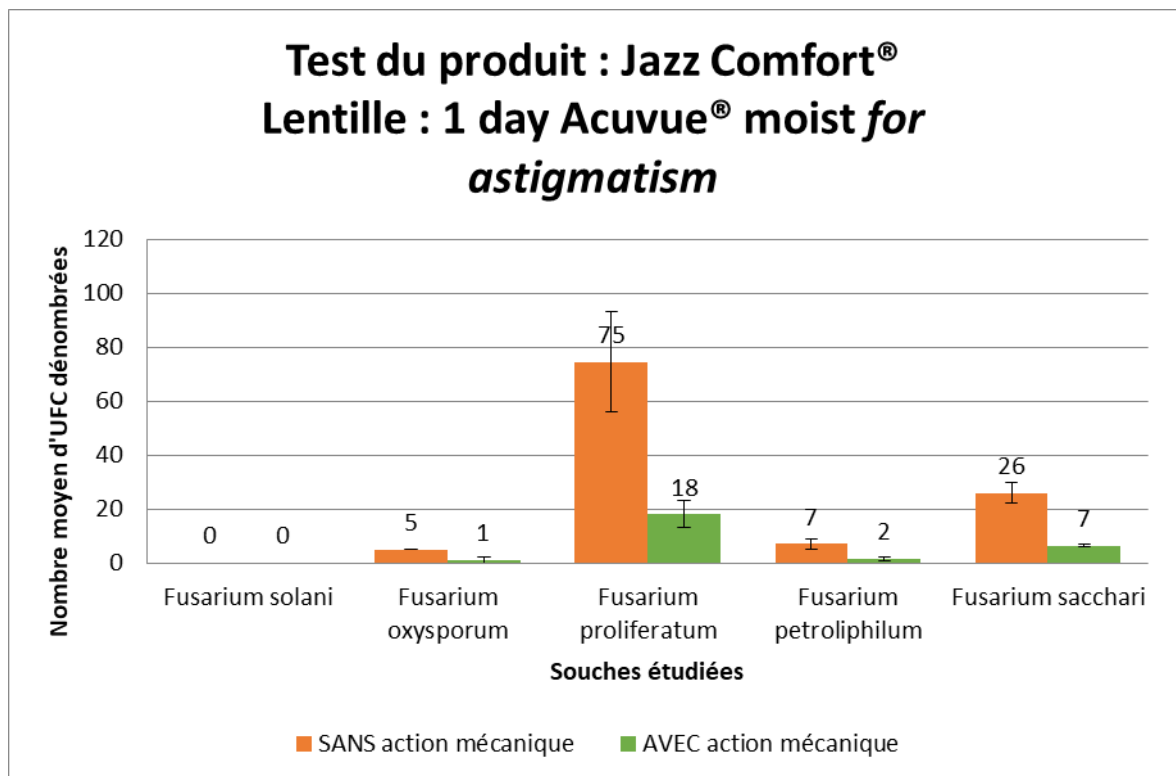
#### IV.2 Essais d'efficacité des produits d'entretien sur lentilles de contact

Les résultats suivants concernaient les essais des différents produits d'entretien sur lentille de contact (Johnson & Johnson) 1 day : Acuvue® moist for astigmatism afin de reproduire au mieux les conditions réelles d'utilisation. Ils représentent le nombre moyen d'UFC dénombrées en fonction de la souche de *Fusarium* étudiée pour chacun des produits d'entretien pour lentille de contact testé.



Les résultats d'un traitement des lentilles sans l'étape de déterision mécanique ont été comparés aux résultats d'un traitement avec l'étape de déterision mécanique. D'une manière générale, les résultats observés étaient moins bons que pour les essais en milieu liquide : sur lentille, l'efficacité des produits semble moins importante selon les cas.

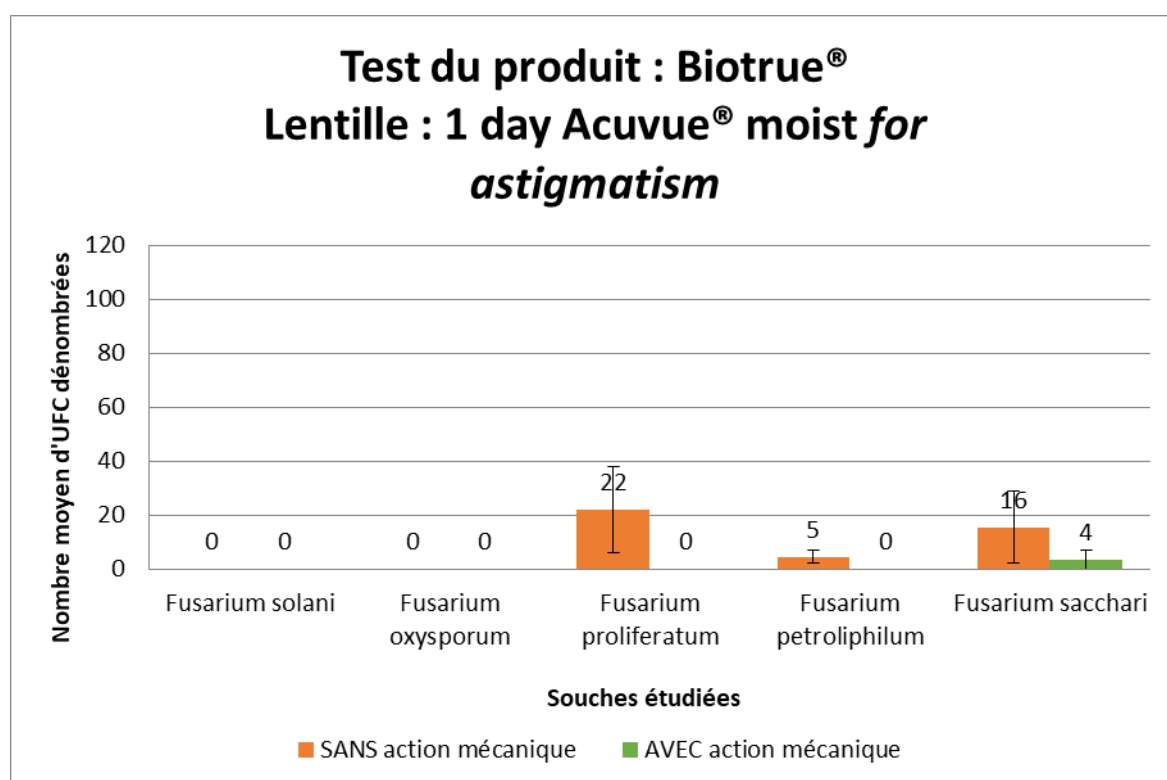
Les résultats de la Figure 14 ont été obtenus avec le produit Jazz Comfort®. Il a été observé i) une efficacité totale du produit Jazz Comfort® uniquement avec *F. solani* ; ii) une croissance fongique persistante avec les autres souches de *Fusarium* testées ; iii) une diminution du nombre d'UFC pour une même souche étudiée lorsque le nettoyage des lentilles avec le produit inclut une étape de déterision mécanique.



**Figure 14 : Nombre moyen d'UFC dénombrées en fonction de la souche de *Fusarium* étudiée après traitement des lentilles de contact « 1 day Acuvue® moist for astigmatism » avec le produit Jazz Comfort®. Résultats comparés avec et sans l'étape de déterision mécanique**

Les différences observées entre les souches sur lentilles traitées Sans action mécanique sont significatives :  $p < 0.01$  ; les différences observées entre les souches sur lentilles traitées Avec action mécanique sont significatives :  $p < 0.05$

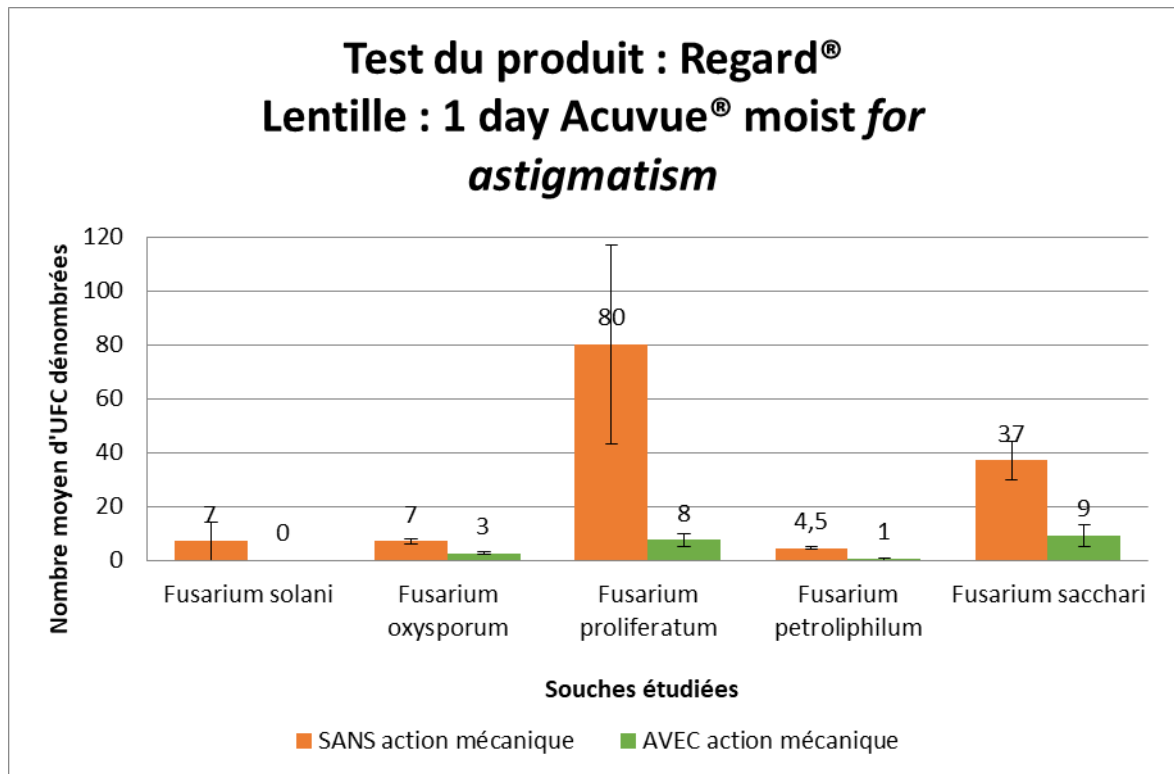
Les résultats présentés dans la Figure 15 concernaient le produit Biotrue®. Il a été observé i) une absence de croissance fongique pour *F. solani* et *F. oxysporum* après traitement de la lentille par le produit Biotrue® ; ii) une absence de croissance fongique pour *F. proliferatum* et *F. petroliphilum* lorsque le traitement des lentilles par Biotrue® inclut une étape de détersion mécanique ; iii) une persistance de croissance fongique pour *F. sacchari* après traitement des lentilles par Biotrue®, avec néanmoins une diminution du nombre moyen d'UFC lorsque le traitement des lentilles inclut une étape de détersion mécanique.



**Figure 15 : Nombre moyen d'UFC dénombrées en fonction de la souche de *Fusarium* étudiée après traitement des lentilles de contact « 1 day Acuvue® moist for astigmatism » avec le produit Biotrue®. Résultats comparés avec et sans l'étape de détersion mécanique.**

Les différences observées entre les souches de *Fusarium* sur lentilles traitées Sans action mécanique ne sont pas significatives :  $p= 0.447$  ; les différences observées entre les souches sur lentilles traitées Avec action mécanique ne sont pas significatives :  $p=0.486$

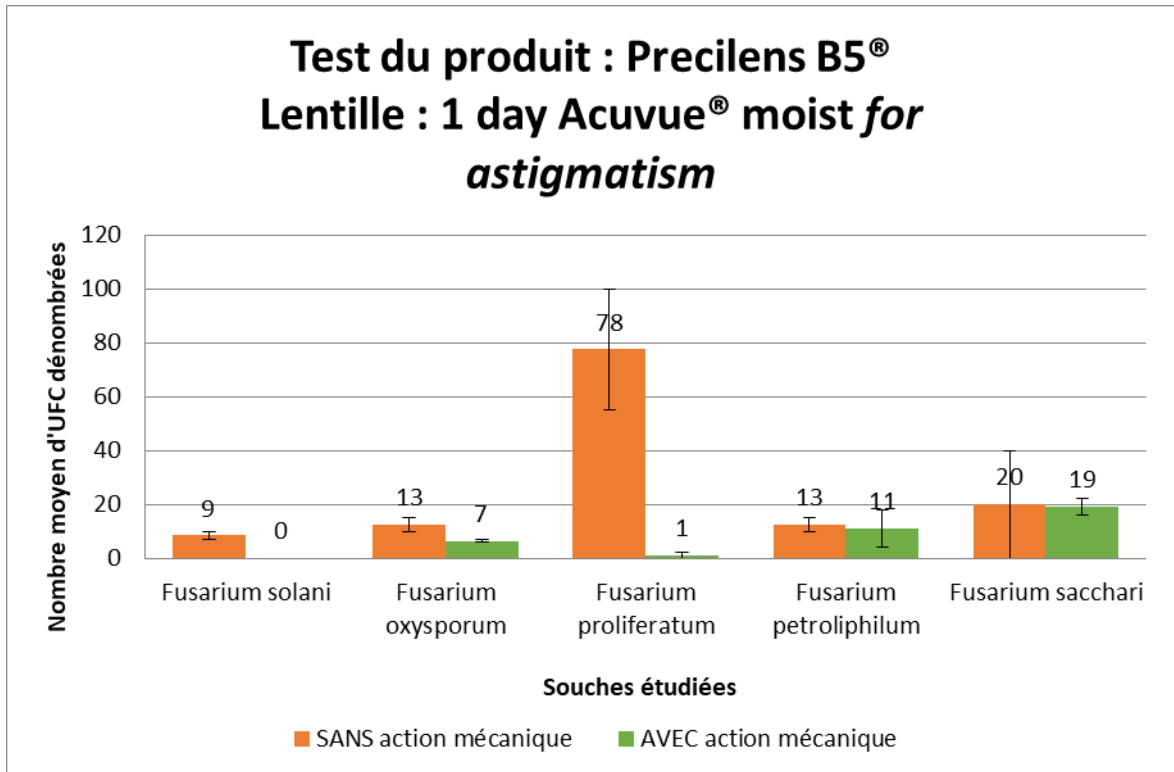
Les résultats présentés dans la Figure 16 concernaient le produit Regard®. Il a été observé i) une persistance de croissance fongique pour la totalité des souches étudiées sans l'étape de déterision mécanique, ii) une diminution du nombre moyen d'UFC dénombrées après traitement avec une étape de déterision mécanique ; iii) à l'exception de *F. solani*, une persistance de croissance fongique malgré un traitement des lentilles avec action mécanique.



**Figure 16 : Nombre moyen d'UFC dénombrées en fonction de la souche de *Fusarium* étudiée après traitement des lentilles de contact « 1 day Acuvue® moist for astigmatism » avec le produit Regard®. Résultats comparés avec et sans l'étape de déterision mécanique.**

Les différences constatées entre les souches sur lentilles traitées Sans action mécanique ne sont pas significatives :  $p=0.097$  ; les différences entre les souches sur lentilles traitées Avec action mécanique ne sont pas significatives :  $p=0.083$

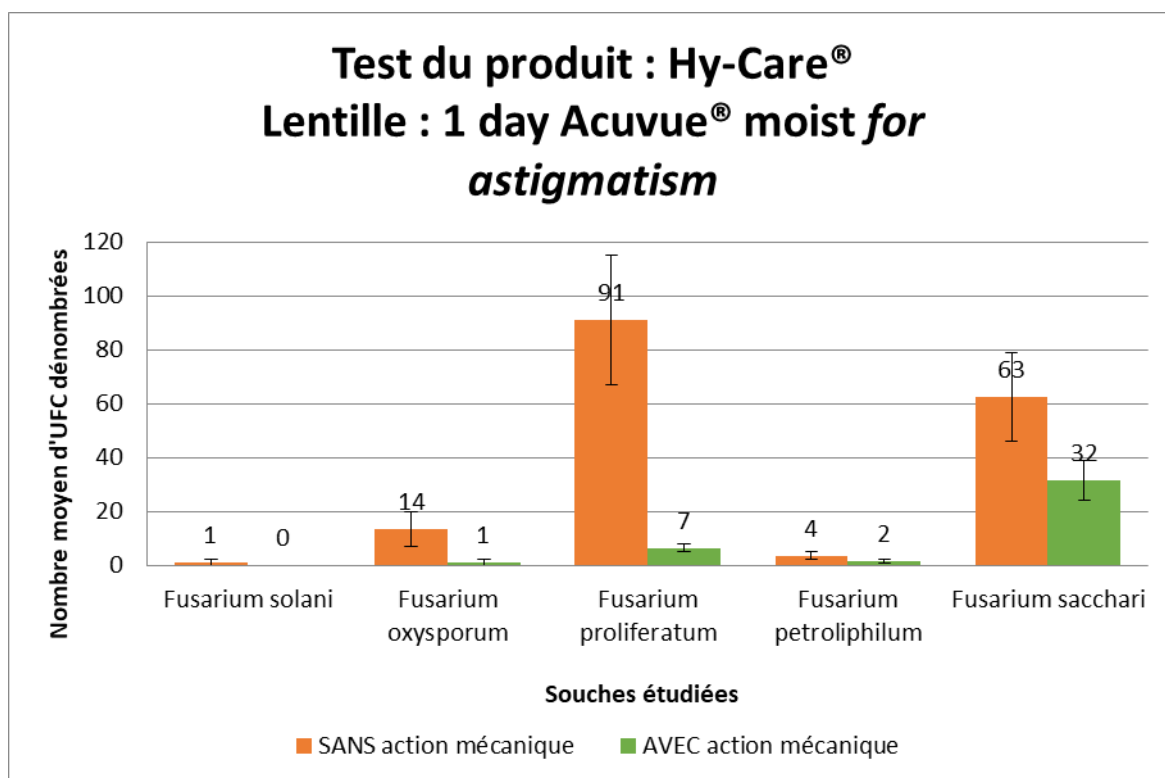
Les résultats concernant le produit Precilens B5® ont été représentés sur la Figure 17. Il a été observé : i) une croissance fongique persistante pour l'ensemble des souches de *Fusarium* étudiées sans l'étape de déterision mécanique ; ii) une absence de croissance fongique uniquement pour *F. solani* avec étape de déterision mécanique iii) une diminution relative du nombre moyen d'UFC dénombrées après traitement des lentilles par Precilens B5® en comparant le traitement sans, et le traitement avec étape de déterision mécanique.



**Figure 17 : Nombre moyen d'UFC dénombrées en fonction de la souche de *Fusarium* étudiée après traitement des lentilles de contact « 1 day Acuvue® moist for astigmatism » avec le produit Precilens B5®. Résultats comparés avec et sans l'étape de déterision mécanique.**

Les différences constatées entre les souches sur lentilles traitées sans action mécanique ne sont pas significatives :  $p=0,064$  ; les différences constatées entre les souches sur lentilles traitées avec action mécanique ne sont pas significatives :  $p= 0.051$

Les résultats obtenus avec le produit Hy-Care® sont présentés dans la Figure 18. Il a été observé i) une croissance fongique persistante pour toutes les souches de *Fusarium* étudiées sur les lentilles sans étape de déterision mécanique ii) une absence de croissance fongique de la souche de *F. solani* lorsque le traitement inclut une étape de déterision mécanique, mais iii) une croissance fongique persistante pour toutes les autres souches



**Figure 18 : Nombre moyen d’UFC dénombrées en fonction de la souche de *Fusarium* étudiée après traitement des lentilles de contact « 1 day Acuvue® moist for astigmatism » avec le produit Hy-Care®. Résultats comparés avec et sans l’étape de déterision mécanique.**

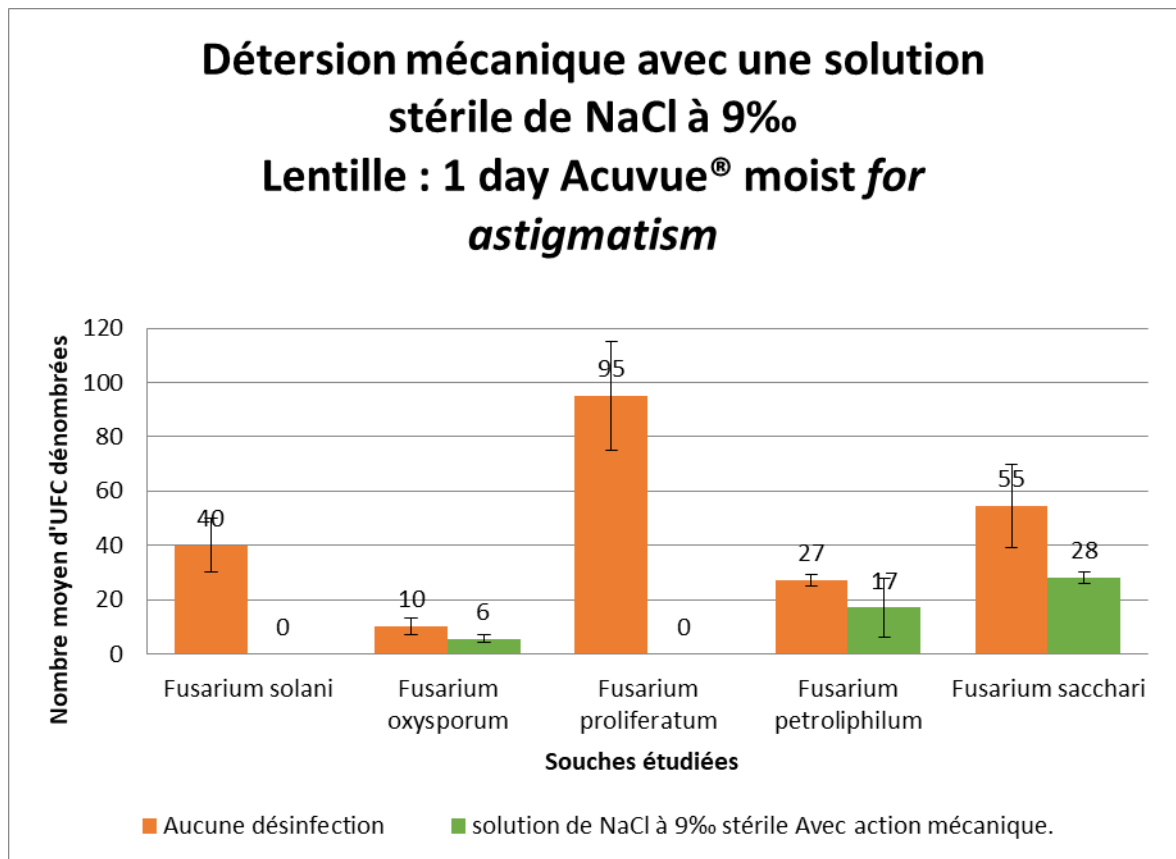
Les différences observées entre les souches sur lentilles traitées sans action mécanique sont significatives :  $p=0.016$  ; les différences observées entre les souches sur lentilles traitées avec action mécanique sont significatives :  $p<0.01$

Pour Opti-Free® Puremoist®, il a été observé uniquement une croissance fongique persistante pour *F. proliferatum* en absence de déterision mécanique (nombre moyen d’UFC : 1). Lorsque le produit était utilisé avec une étape de déterision mécanique, il a été constaté une absence totale de croissance fongique de l’ensemble des souches de *Fusarium* étudiées.

Pour AO Sept® PLUS + HydraGlyde®, il a été observé une absence totale de croissance fongique pour toutes les souches de *Fusarium* étudiées (aucune action mécanique nécessaire, conformément aux instructions du fabricant).

D'après les résultats présentés dans les Figures 14 à 18 il a été observé une efficacité accrue de l'action désinfectante des produits d'entretien des lentilles lorsqu'ils sont combinés à l'action détergente mécanique.

Afin d'évaluer l'importance de cette action mécanique seule, son efficacité a été évaluée sur lentille de contact « 1 day : Acuvue® moist for astigmatism » traitées avec une solution stérile de NaCl à 9‰ selon le même mode opératoire que pour les produits d'entretien pour lentille de contact. Ces résultats sont comparés à une condition contrôle n'ayant subi aucun traitement décontaminant (Figure 19). Il a été observé i) une diminution du nombre moyen d'UFC dénombrées pour toutes les souches de *Fusarium* étudiées, par rapport à la condition de contrôle, lorsque les lentilles étaient traitées par détersion mécanique ; ii) une absence de croissance fongique des souches de *F. solani* et *F. proliferatum* à partir des lentilles traitées.



**Figure 19: traitement des lentilles de contact « 1 day Acuvue® moist for astigmatism » avec une solution stérile de NaCl à 9‰, avec une étape de détersion mécanique. Résultats comparés avec des lentilles incubées avec *Fusarium*, sans aucune désinfection.**

Les différences observées entre les souches sur lentilles n'ayant subi aucune désinfection sont significatives :  $p=0.020$  ; les différences observées entre les souches sur lentilles traitées avec action mécanique avec une solution stérile de NaCl à 9‰ sont significatives :  $p=0.040$

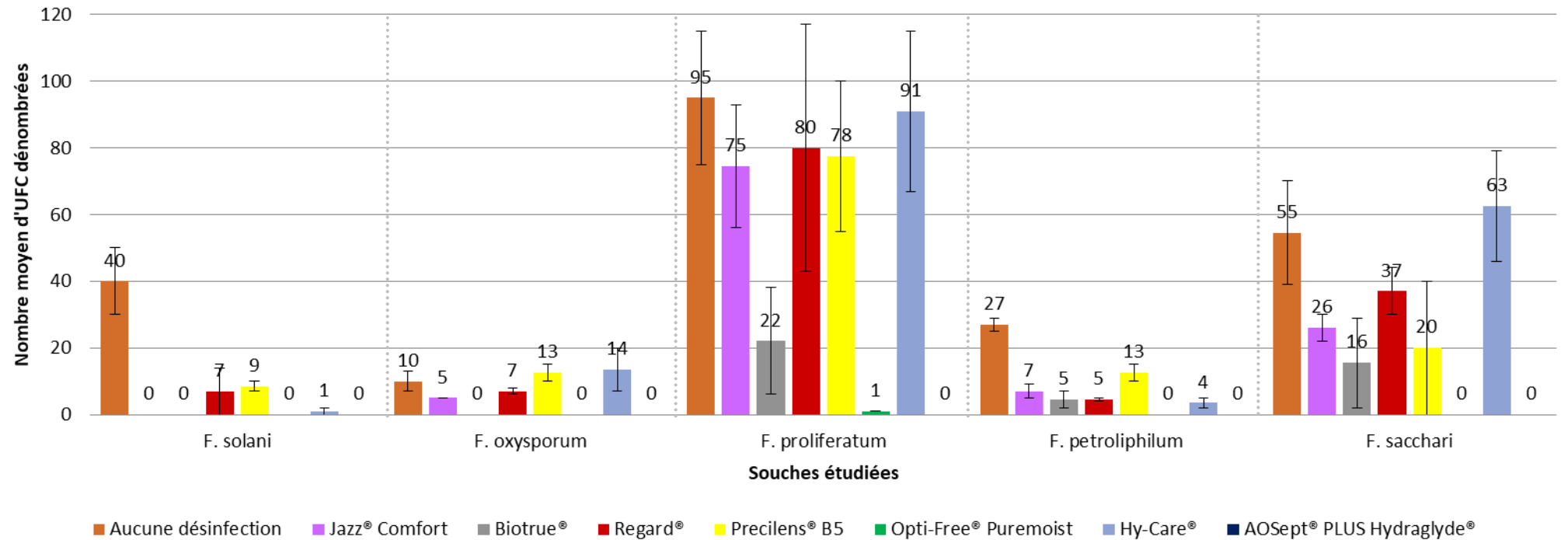
De manière générale, l'action mécanique apparaît essentielle pour réduire le plus efficacement possible la contamination fongique à la surface des lentilles de contact.

Les résultats exposés dans la Figure 20 représentent le nombre moyen d'UFC dénombrées en fonction de l'espèce de *Fusarium* étudiée, les résultats sont comparés entre les différents produits d'entretien pour lentille de contact utilisés sans action mécanique ; une condition de contrôle avec des lentilles n'ayant subi aucune désinfection est également exposée.

Il a été constaté i) une absence totale de croissance fongique à partir des lentilles traitées avec AO Sept® PLUS + HydraGlyde® ; ii) une persistance de croissance fongique, faible (1 UFC) de *F. proliferatum* après traitement des lentilles avec Opti-Free® Puremoist® mais une inhibition de croissance fongique pour toutes les autres souches de *Fusarium* étudiées ; iii) une efficacité variable du produit Biotrue® en fonction des souches de *Fusarium* : absence de croissance fongique pour *F. solani* et *F. oxysporum* mais croissance fongique persistante pour les autres souches étudiées ; iv) une efficacité du produit Jazz® Comfort uniquement sur *F. solani* (avec une croissance fongique persistante pour toutes les autres souches étudiées) ; v) une efficacité insuffisante des produits Regard® et Precilens® B5 contre l'ensemble des souches étudiées lorsqu'ils sont utilisés sans action mécanique.

Ainsi, l'action isolée des produits d'entretien utilisés seuls sur les lentilles semble insuffisante.

## Lentille : 1 day Acuvue® : moist *for astigmatism* Produits utilisés sans action mécanique

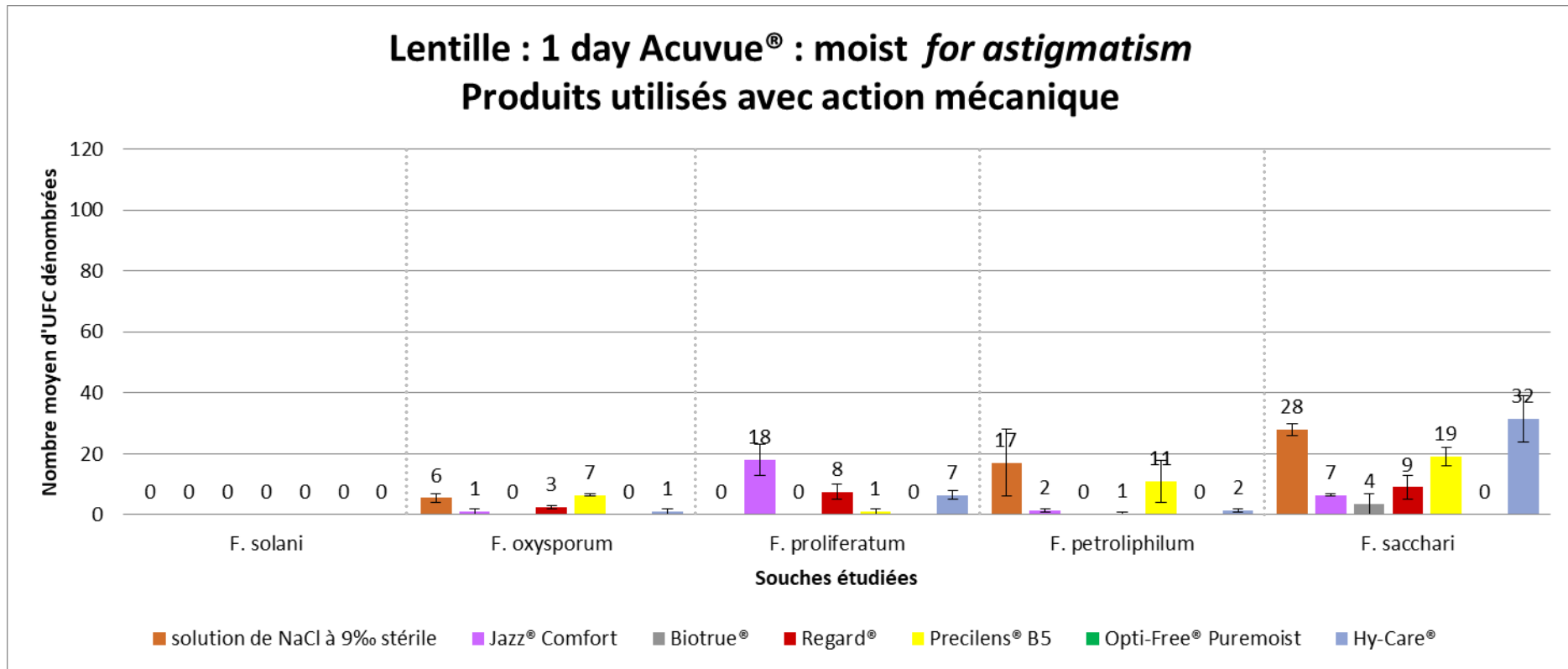


**Figure 20 : Nombre moyen d'UFC dénombrées en fonction de la souche de *Fusarium* étudiée ; résultats comparés entre les différents produits d'entretien pour lentilles de contact testés sans action mécanique.**

Les différences observées entre les différents produits sont : significatives pour *F. solani* :  $p < 0.01$  ; significatives pour *F. oxysporum* :  $p = 0.027$  ; significatives pour *F. proliferatum* :  $p = 0.041$  ; significatives pour *F. petroliphilum* :  $p < 0,01$  ; significatives pour *F. sacchari* :  $p = 0.043$



## Lentille : 1 day Acuvue® : moist *for astigmatism* Produits utilisés avec action mécanique



**Figure 21 : Nombre moyen d'UFC dénombrée en fonction de la souche de *Fusarium* étudiée ; résultats comparés entre les différents produits d'entretien pour lentilles de contact testés avec action mécanique.**

Les différences observées entre les différents produits sont : significatives pour *F. oxysporum* :  $p=0,004$  ; significatives pour *F. proliferatum* :  $p=0.005$  ; non-significatives pour *F. petroliphilum* :  $p=0.217$  ; significatives pour *F. sacchari* :  $p=0.003$

Les résultats exposés dans la Figure 21 représentent le nombre moyen d'UFC dénombrées en fonction de l'espèce de *Fusarium* étudiée, les résultats sont comparés entre les différents produits d'entretien pour lentille de contact utilisés avec action mécanique ; une condition de contrôle est également exposée : des lentilles sont traitées par une solution stérile de NaCl à 9‰ selon le même protocole de désinfection que les produits d'entretien testés.

AO Sept® PLUS + HydraGlyde® n'a pas été testé dans ces conditions car ce produit s'utilise sans étape de détersion mécanique (d'après les instructions d'utilisation).

Il a été constaté : i) une absence de croissance fongique de *F. solani*, *F. proliferatum* et *F. petroliphilum* à partir des lentilles traitées avec une solution stérile de NaCl à 9‰ avec action mécanique (condition de contrôle) ; ii) une absence de croissance fongique de l'ensemble des souches étudiées à partir des lentilles traitées avec Opti-Free® Puremoist® avec action mécanique ; iii) pour *Fusarium petroliphilum* il a été constaté un nombre moyen d'UFC comparable entre les lentilles traitées par la solution stérile de NaCl à 9‰ avec action mécanique, et le produit Regard® utilisé avec action mécanique ; iv) pour *Fusarium sacchari*, il a été constaté un nombre moyen d'UFC comparable entre la condition de contrôle et les lentilles traitées avec Hy-Care® avec action mécanique ; v) pour *Fusarium proliferatum*, il a été constaté une persistance de croissance fongique après traitement des lentilles par Jazz® Comfort, Regard®, Precilens B5® et Hy-Care, alors qu'il n'a pas été retrouvé de croissance fongique de *F. proliferatum* après traitement des lentilles de contact par une solution stérile de NaCl à 9‰ avec action mécanique.

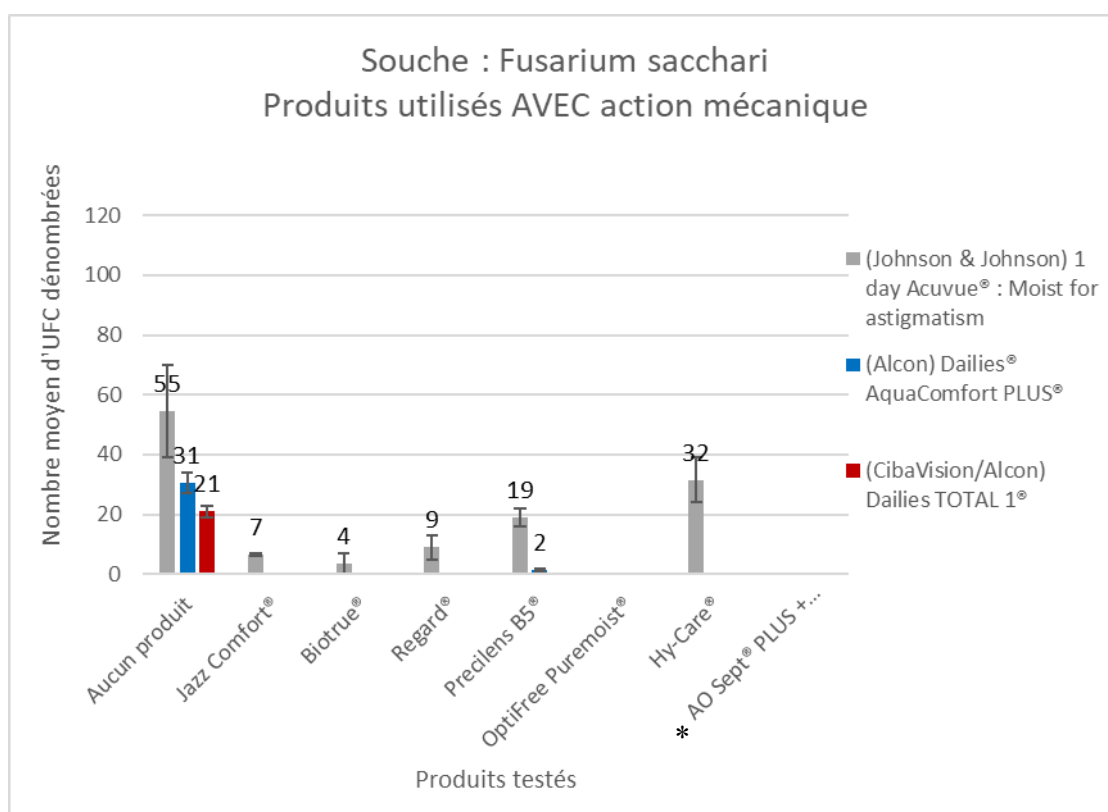
Dans l'ensemble, il a été constaté une diminution du nombre moyen d'UFC pour l'ensemble des souches de *Fusarium* étudiées à partir des lentilles traitées par les différents produits d'entretien avec action mécanique, comparativement aux lentilles traitées par ces mêmes produits sans action mécanique. Cette étape de détersion mécanique apparaît essentielle en complément de l'action intrinsèque du produit.

### ***IV.3 Comparaison d'efficacité des produits en fonction du type de lentilles de contact utilisé***

De façon à évaluer l'influence du type de lentille de contact sur l'efficacité des produits d'entretien ; des tests ont été réalisés avec différents types de lentilles de contact (parmi les plus couramment utilisées) sur la souche de *F. sacchari*. Cette condition a été retenue car la souche de *F. sacchari* semble la moins sensible à l'action mécanique de détersion combinée aux produits d'entretien.

Le traitement des lentilles incluait l'étape de déterision mécanique, les résultats sont présentés sur la Figure 22.

Il a été observé : i) une croissance fongique variable en fonction du modèle de lentille de contact utilisé dans la condition contrôle (sans produit). ii) une absence totale de croissance fongique à conditions équivalente (même souche de *Fusarium*, même produits testés, même protocole de désinfection des lentilles) sur le modèle de lentilles (CibaVision/Alcon) Dailies® TOTAL 1® ; iii) une persistance de croissance fongique de la souche de *Fusarium sacchari* à partir des lentilles (Alcon) Dailies® AquaComfort PLUS® après une décontamination avec le produit Precilens B5 de façon isolée



**Figure 22 : Nombre moyen d'UFC de *Fusarium sacchari* dénombrées, en fonction du produit utilisé avec étape de déterision mécanique\*. Résultats comparés entre différents modèles de lentilles de contact.**

Différences observées entre les lentilles : sans aucun produit : non-significative ( $p=0,165$ ) ; Jazz Comfort® : significative :  $p<0,01$  ; Biotrue® : non-significative ( $p=0,465$ ) ; Regard® : non-significative ( $p=0,109$ ) ; Precilens B5® : significative :  $p<0,01$  ; Hy-Care® : significative :  $p=0,022$

\*Pas d'étape de déterision mécanique pour AO Sept®PLUS + HydraGlyde®

## V. Discussion

Aujourd'hui, de nombreux produits d'entretien des lentilles de contact existent sur le marché. Les solutions multifonctions seraient les plus utilisées d'après l'enquête de Dutot et al.(71). Il s'agissait d'une enquête rétrospective par questionnaire dans laquelle il avait été constaté que 59% des utilisateurs de lentilles de contact utilisaient des solutions multifonctions "tout en un" contre 35% utilisant des solutions oxydantes (à base de peroxyde d'hydrogène). On notera d'ailleurs que ces produits « tout-en-un » sont souvent moins chers (23 à 37 €/L contre 42 à 75 €/L pour les produits oxydants). Toujours d'après Dutot et al., parmi les porteurs de lentilles de contact atteints d'infection oculaire, 80% utilisaient des produits d'entretien de type « solutions multifonctions » (71). En conséquence, la majorité des produits testés dans ce travail de thèse ont été des « solutions multifonctions », choisies parmi les plus répandues sur le marché.

La première approche de ce travail de thèse consistait à évaluer en milieu liquide la sensibilité des différentes souches cliniques de *Fusarium* testées vis à vis des différents produits d'entretien des lentilles. Très vite, un premier obstacle de taille est apparu : l'accès complet aux protocoles des tests recommandés par la norme ISO 14729, relative aux produits d'entretien des lentilles de contact. Quelques aspects techniques ont néanmoins été obtenus de la littérature. La norme ISO 14729 préconiserait de tester ces produits sur une seule souche de *Fusarium* : *F. keratoplasticum* ATCC 36031 (anciennement *F. solani* ATCC 36031 ; la souche a été réidentifiée en *F. keratoplasticum* après analyse de séquence des gènes ITS et D1D2 en janvier 2017(73)). Historiquement, cette souche ATCC 36031 avait été isolée d'un ulcère de cornée chez un patient du Nigeria, dans l'état d'Anambra en 1976 (51).

D'après Boost et al., la norme exigerait une réduction de 1 log du nombre d'UFC pour *F. keratoplasticum* ATCC 36031 après le temps de désinfection recommandé par le fabricant (25).

Ainsi, à défaut de pouvoir utiliser *stricto sensu* le protocole décrit dans la norme ISO 14729, le mode opératoire employé était adapté de la méthode de référence de détermination de la sensibilité aux antifongiques des champignons filamenteux en milieu liquide (72).

Les résultats en milieu liquide ont démontré la faisabilité de la technique employée. Pour une praticité d'évaluation, les essais ont d'abord été réalisés en diluant les produits d'entretien au demi. Il a été observé une efficacité variable des produits testés selon les souches étudiées.

Cependant, l'utilisation de produits d'entretien dilués est explicitement déconseillée par l'ensemble des fabricants. Les essais ont donc été poursuivis avec une dilution plus proche des conditions d'utilisation (9/10<sup>ème</sup>). Dans ces conditions, seul le produit Regard® (Horus Pharma) ne semblait pas efficace sur les souches testées, en milieu liquide, en condition planctonique. Néanmoins, les résultats quantitatifs de dénombrement doivent être discutés. En effet, dans ce travail de thèse, la concentration en *Fusarium* était évaluée à l'aide de la densité optique (DO) de la solution de RPMI puis, les solutions mères ainsi préparées étaient diluées manuellement avant ensemencement. Les limites de précision de la densité optique, couplée à l'étape de dilution manuelle ont pu occasionner des différences de concentration fongique dans les différentes solutions filles. Dans leur article paru en février 2015, Siddiqui et al. effectuaient une filtration de leur suspension fongique afin d'éliminer les hyphes et ne garder que les conidies ; par la suite, la concentration en conidies des suspensions fongiques était évaluée par cytométrie en flux (74). Cette technique a également été utilisée par Ramani et Chaturvedi en 2011 (75). Les résultats quantitatifs de ce travail de thèse sont donc à nuancer quant à l'homogénéité des suspensions ensemencées pouvant avoir introduit un biais. Cependant, le but primaire ici n'était pas de dénombrer avec exactitude les UFC observées mais d'avoir un ordre d'idée de l'efficacité de chacun des produits testés.

Par ailleurs, dans les essais d'efficacité des produits en milieu liquide, les différentes équipes pré-incubaient les conidies traitées dans du DEB (Dey-Engley Neutralizing Broth) avant de les ensemercer sur gélose, afin d'éliminer une action rémanente du produit d'entretien. Nous n'avons pas effectué d'étape similaire dans ce travail de thèse, en conséquence un biais est possible quant à nos résultats d'efficacité en milieu liquide

Dans l'idée de se rapprocher au mieux des conditions réelles d'utilisation, les essais ont été poursuivis sur lentilles de contact. Celles-ci étaient incubées dans des suspensions de *Fusarium* avant de tester l'efficacité des produits. Dans un article de 2007, Epstein rappelle que la norme ISO 14729, ne comportait pas de test des produits d'entretien sur les lentilles de contact à cette époque (76)

En condition réelle d'utilisation, les lentilles de contact ne trempent pas dans des milieux de culture fongique. Une critique pourrait donc être émise sur une charge fongique résiduelle probablement importante sur les lentilles de contact avant les tests d'efficacité des produits. Ainsi, dans leur protocole d'étude, Imamura et al. incubaient les lentilles de contact dans une solution contenant une concentration contrôlée de conidies de *Fusarium* à 37°C pendant 90 minutes, puis ils rinçaient délicatement les lentilles avec 4 mL de PBS, et les incubaient ensuite en milieu de Sabouraud liquide (SDB) à 37°C pendant 48 heures. Ils

testaient ensuite différents produits d'entretien pour lentille de contact sur les biofilms ainsi formés (77). Mukherjee et al. ont procédé de la même manière dans leur étude sur la résistance des biofilms de *Fusarium* aux antifongiques.(78)

Les résultats que nous avons observés avec les différents produits d'entretien lors des tests sur lentilles de contact étaient globalement moins bon que les résultats obtenus au cours des tests en milieu liquide.

Pour *F. solani*, tous les produits testés se sont révélés efficaces lorsqu'ils étaient utilisés conformément aux recommandations du fabricant. Mais pour toutes les autres souches testées, seuls les produits AO Sept PLUS®+HydraGlyde® et Opti-Free® Puremoist® semblaient suffisamment efficaces.

Pour tous les autres produits, il persistait une croissance fongique à partir de la lentille malgré une utilisation adéquate du produit d'entretien. Il a donc été confirmé par les essais en lentille : i) une variabilité d'efficacité des produits d'entretien et ii) une résistance aux produits d'entretien différente selon les souches cliniques de *Fusarium* testées. Ainsi, l'utilisation d'une seule souche de *Fusarium* type, ATCC 36031 (comme préconisé par la norme ISO 14729) peut s'avérer insuffisante pour évaluer l'efficacité d'un produit d'entretien pour lentille de contact. Une conclusion identique a été faite par Hume et al. dans leur article de mai 2009 : ils avaient constaté une moins grande efficacité de différents produits d'entretien pour lentilles de contact sur des isolats cliniques de *Fusarium*, comparativement à la souche ATCC 36031 et recommandaient l'utilisation de souches cliniques en plus de la souche ATCC 36031 (26). Un constat similaire a été dressé par Boost et al. lors d'essais d'efficacité de 5 solutions de désinfection pour lentilles de contact en comparant leur efficacité respective contre la souche ATCC 36031 de *Fusarium keratoplasticum*, et leur efficacité respective contre des souches cliniques ou environnementales de champignon filamenteux (25).

Concernant la différence d'efficacité des produits d'entretien : les travaux de cette thèse ont démontré une meilleure efficacité des produits Opti-Free® Puremoist® dont les principes actifs sont : le POLYQUAD® (Polyquaternium-1) et l'ALDOX® (Myristamidopropyl Diméthylamine ou MAPD) ; et AO Sept PLUS® + Hydraglyde® un produit d'entretien « oxydant » à base de peroxyde d'hydrogène (3%). Il n'a pas été retrouvé de croissance fongique à partir des lentilles traitées avec ces produits.

Vient ensuite le produit Biotrue®, dont les principes actifs sont : le Polyquaternium-1 et le Polyaminopropyl Biguanide. Ce produit utilisé sur les lentilles s'est avéré efficace contre toutes les souches de *Fusarium* étudiées, à l'exception de *F. sacchari*. Ainsi, Opti-Free® Puremoist® (produit à efficacité optimale) et Biotrue® (produit à efficacité moindre) contiennent tout deux du Polyquaternium-1, respectivement à 0,001% et 0,0001%. Cette différence de dosage semble être une explication (à minima partielle) de l'efficacité moindre de Biotrue®.

Le produit Regard®, dont le principe actif est l'OxyChlorite® ne semblait efficace que sur *F. solani* et *F. petroliophilum*. Rappelons qu'il a été constaté une croissance fongique à partir des lentilles incubées avec *F. oxysporum*, *F. proliferatum* et *F. sacchari* après qu'elles aient été traitées par ce produit. D'après le fabricant, le système désinfectant OxyChlorite®, réagit avec les larmes et les ultraviolets libérant des ions chlorites ClO<sub>2</sub><sup>-</sup> et du peroxyde d'hydrogène, ce qui compléterait l'action désinfectante du produit (cf. annexe 2). Ces résultats s'appuient sur une étude de Artini et al. mais celle-ci n'évaluait l'action du produit Regard® que sur des bactéries : *Staphylococcus epidermidis* O-47, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P, *Serratia marcescens* ATCC 13880, et *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027. (79). Il aurait été intéressant de tester le produit en suspension avec addition d'un fluide organique proche des larmes et de comparer les résultats ainsi obtenus : Hildebrandt et al. ont montré dans leur article paru en octobre 2012 que deux des solutions testées (Opti-Free® RepleniSH, et Blue vision®) n'atteignaient le seuil d'efficacité d'éradication bactérienne requis (réduction >3 log du nombre moyen d'UFC) que lorsqu'elles étaient utilisées en présence d'un fluide organique dont la composition se rapproche de celle des larmes (80).

Les produits restants : Jazz Comfort®, Precilens B5® et Hy-Care® semblaient être les moins efficaces. À l'exception de *F. solani*, il a été constaté une croissance fongique à partir des lentilles incubées. Ces trois produits contiennent le même principe actif : le Polyhexaméthylène biguanide (ou PHMB). Néanmoins, sa concentration varie entre ces trois

produits (0,0002% pour Jazz Comfort® ; 0,0001% pour Precilens® B5 et 0,00013% pour Hy-Care®). La concentration en principe actif semble donc probablement jouer un rôle important dans l'efficacité des différents produits d'entretien sur les souches de *Fusarium* testées. D'après Cohen et al. une réduction de la concentration de biguanide de 0,0001% à 0,00005% est associée à une diminution de l'efficacité antifongique d'un facteur 10 (81).

Finalement, au cours de ce travail, il résulte qu'un seul produit ait été efficace en toutes circonstances vis-à-vis des *Fusarium* étudiés : AO Sept® PLUS + HydraGlyde®, produit de type oxydant dont le principe actif est le peroxyde d'hydrogène (3%). Cependant, et bien que ce sujet ne soit pas du tout abordé dans ce travail de thèse, ce type de produit est inefficace contre les kystes d'*Acanthamoeba* (82,83)

Le produit Precilens® B5 (solution multifonction pour lentilles rigides) est le seul parmi les produits testés à contenir une « matrice hydratante » de type HydraFlex®-RGP (0,5%) et du Dexpanthenol (provitamine B5 1%). Il est possible que ces composants réduisent l'efficacité du PHMB. En effet, l'action des additifs sur l'efficacité d'un principe actif n'est pas à négliger, comme l'avaient souligné les travaux réalisés et déjà cités sur le produit ReNu® with MoistureLoc® (22,23). Le Dexpanthenol serait utilisé pour ces propriétés d'agent cicatrisant cornéen et notamment chez les porteurs de lentilles de contact souffrant de sécheresse oculaire(84). Kramer et al. ont observé une amplification de l'action antiseptique de la Chlorexidine digluconate sur *Staphylococcus aureus* et *Candida albicans* en présence de Dexpanthenol(8). Cela témoigne d'une interaction possible entre le Dexpanthenol et certains principes actifs. Néanmoins, aucune action antagoniste de la sorte n'a été décrite à l'heure actuelle à notre connaissance.

Par ailleurs, des phénomènes d'absorption des composés antiseptiques contenu dans les produits d'entretien par les lentilles de contact ont également été décrit : Dans un article de 2012, Green et al. ont étudié les capacité d'absorption du PHMB de différents modèles de lentilles de contact ,en hydrogel et en silicone-hydrogel (85). Les lentilles composées d'un matériau électriquement chargé et à contenu en eau >50% étaient celles pour lesquelles l'absorption de PHMB était la plus importante. Leurs résultats sont présentés dans la figure 23

Ces phénomènes d'absorption ont également été étudiés par Rosenthal et al. vis-à-vis de différents produits d'entretien pour lentilles, contenant du PHMB, de l'Alexidine ou du Polyquaternium-1, utilisés sur des lentilles en Etafilcon A ; l'activité fongicide des différents produits était également comparée, ils ont observé une réduction de 30 à 60 % de la concentration en PHMB ou en Alexidine des produits après 6 heures d'incubation avec les



lentilles de contact en Etafilcon A et leur activité antifongique vis-à-vis de *F. keratoplasticum* ATCC 36031 s'en trouvait réduite. A l'inverse, la concentration en Polyquaternium-1 (POLYQUAD®) des autres produits testés demeurait inchangée après 6 heures d'incubation et l'activité antifongique de ces produits restait optimale.(86) Leurs résultats pour le PHMB et l'Alexidine sont présentés dans la figure 24

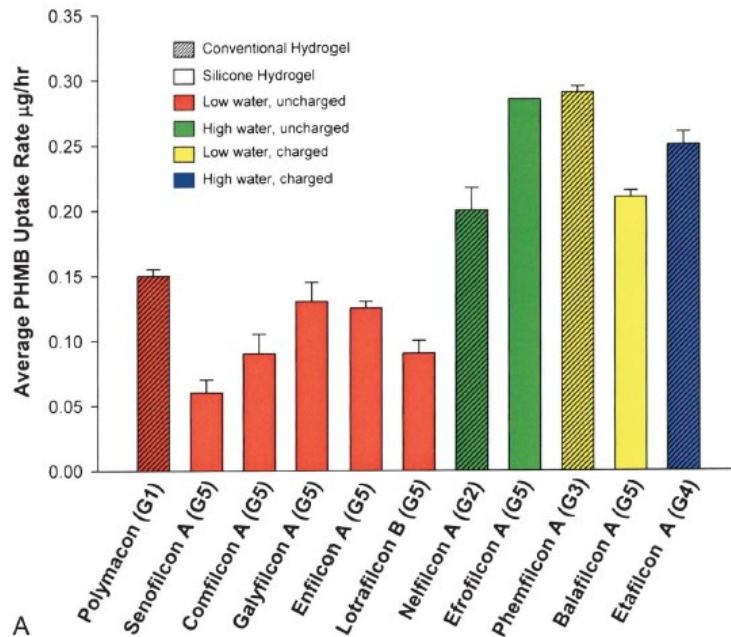


Figure 23 : Absorption horaire initiale de PHMB en fonction des matériaux de lentille considérés D'après (85)

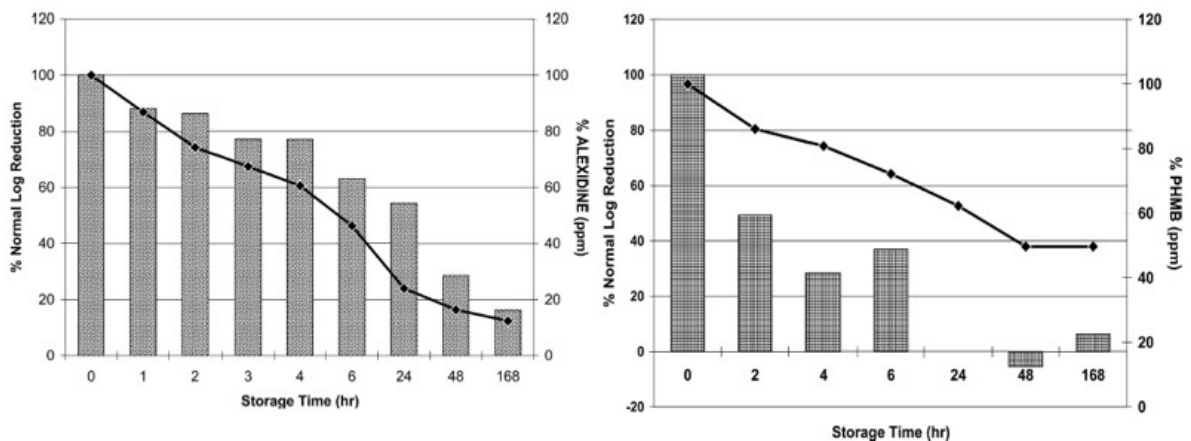


Figure 24 : Concentration en principe actif et activité antifongique en fonction du temps d'incubation avec des lentilles en Etafilcon A

à gauche : ReNu® with MoistureLoc® contre *F. keratoplasticum* ATCC 36031 d'incubation avec; à droite : ReNu® Multiplus® contre *F.keratoplasticum* ATCC 36031, lentilles Acuvue® 2 ; les barres représentent l'activité fongicide relative comparée à l'activité constatée sans les lentilles à T0 ; les points représentent la concentration en principe actif comparés à celle mesurée à T0 D'après (86)

Concernant le MAPD (Myristamidopropyl Diméthylamine, ou ALDOX®), Powell et al. ont constaté que ce composé hydrophobe était fortement absorbé par les lentilles en Silicone-hydrogel et inversement peu absorbé par les lentilles en Hydrogel à haute teneur en eau (87). Dans ce travail de thèse, nous n'avons pas constaté de diminution d'efficacité antifongique du produit Opti-Free® Puremoist® (0,0006% de MAPD) lors de son utilisation avec les lentilles (Alcon) Dailies® TOTAL 1® (composées de Delefilcon A, un silicone-hydrogel). Ceci est probablement dû au fait qu'Opti-Free® Puremoist® contient également 0,001% de Polyquaternium-1. En outre, le gradient d'eau présent sur les lentilles Dailies® TOTAL 1® rend leur surface particulièrement hydrophile (>80% d'eau) ce qui a certainement réduit l'absorption du MAPD. Il serait intéressant d'effectuer des essais complémentaires avec ce modèle de lentilles en présence de produits ne contenant que du MAPD comme principe actif, si tant est qu'un tel produit existe.

Outre l'action antiseptique, la toxicité des produits est également à prendre en compte. Dutot et al. ont constaté l'induction de l'apoptose par activation de la voie de la Caspase 3 par des solutions multifonctions d'entretien des lentilles sur des cellules conjonctivales humaines en culture (71). Choy et al. ont également étudié ce phénomène avec des « solutions multifonctions » pour lentilles rigides (88). La pénétration microbienne pourrait alors être facilitée par l'action pro-apoptotique des produits d'entretien des lentilles en contact direct avec la cornée en cas de mauvais rinçage de celles-ci après désinfection. Par ailleurs, des phénomènes de libération de principe actif, cytotoxique, après absorption préalable de celui-ci par la lentille sont également été décrits par Powell et al.(87).

Concernant les différences de résultats observées selon les souches cliniques de *Fusarium* testées, une première hypothèse serait la susceptibilité naturelle des souches aux divers principes actifs. Rosa et al. ont comparé en 2017, les CMI de plusieurs antifongiques entre différentes espèces de *Fusarium* du complexe d'espèce *solani* (FSSC) et *oxysporum* (FOSC) : les CMI retrouvées étaient les mêmes, sauf pour le Voriconazole : 16 µg/mL pour FOSC contre 32 µg/mL pour FSSC. Cependant, les autres complexes d'espèce n'ont pas été étudiés, et l'état des souches (planctonique ou biofilm) n'avait pas été distingué (89).

Dans leur article, Mukherjee et al. retrouvaient des CMI identiques ou proches entre leurs souches testées à l'état planctonique (CMI Ambisome 1µg/mL; CMI Natamycine : 4µg/mL (2µg/mL pour *F. solani* B6970) ; CMI Voriconazole : 4 µg/mL (8 µg/mL pour *F. solani* B6914). Par contre, ils ont constaté des différences majeures de CMI entre leurs souches FSSC et FOSC à l'état de biofilm : FSSC résistant à l'Ambisome (CMI : 128 et 16 µg/mL

pour *F. solani* B6914 et *F. solani* B6970 respectivement) ; FOSC résistant au voriconazole (CMI : 256 µg/mL pour *F. oxysporum* B6908 et *F. oxysporum* B6936)(78).

La condition biofilm apparaît donc comme un élément majeur à prendre en compte dans la résistance aux traitements. En effet, dans leur étude de 2008, Imamura et al. avaient constaté une différence d'efficacité des solutions ReNu® Multiplus® et ReNu MoistureLoc® entre les souches de *Fusarium* étudiées. Cependant, outre la résistance naturelle des souches, leur aptitude à former des biofilms a été observée : les souches cliniques formaient des biofilms ce qui leur permettait de résister à une incubation avec ReNu® Multiplus® ou ReNu® MoistureLoc®, même après un temps de contact de 20 h. Ces mêmes souches de *Fusarium* apparaissaient sensibles à ces mêmes produits testés lorsqu'elles étaient sous leur forme planctonique (77). Hume et al. ont comparé l'efficacité de différentes solutions d'entretien sur différents *Fusarium* du complexe d'espèce solani (FSSC) et sur *F. keratoplasticum* ATCC 36031 et retrouvaient une efficacité moindre des produits d'entretien sur les souches cliniques. L'hypothèse principale évoquée était de nouveau une capacité plus ou moins importante à former des biofilms, dont l'architecture plus ou moins dense aurait un impact négatif sur la pénétration du principe actif (26).

En 2007, Ahearn et al. ont démontré une adhérence et une persistance variable des espèces de *Fusarium* sur lentilles de contact en hydrogel et silicone-hydrogel (90). Les lentilles étaient incubées en solution de PBS préalablement inoculée en *Fusarium* pendant plusieurs jours à 22 °C avant rinçage des lentilles. Il a été observé une variation de la persistance fongique selon les espèces mais aussi selon les souches étudiées. *F. solani* serait capable de former plus facilement des biofilms que *F. oxysporum* dans ce contexte. Cette observation a également été faite lors des travaux de Mukherjee et al.(78) et de Ramani et Chaturvedi (75) où il a été constaté une formation de biofilm plus épais et 1,5 fois plus importante du complexe d'espèce solani versus *oxysporum*. Par contre, *F. oxysporum* formait des biofilms plus denses et plus compacts que *F. solani* (75).

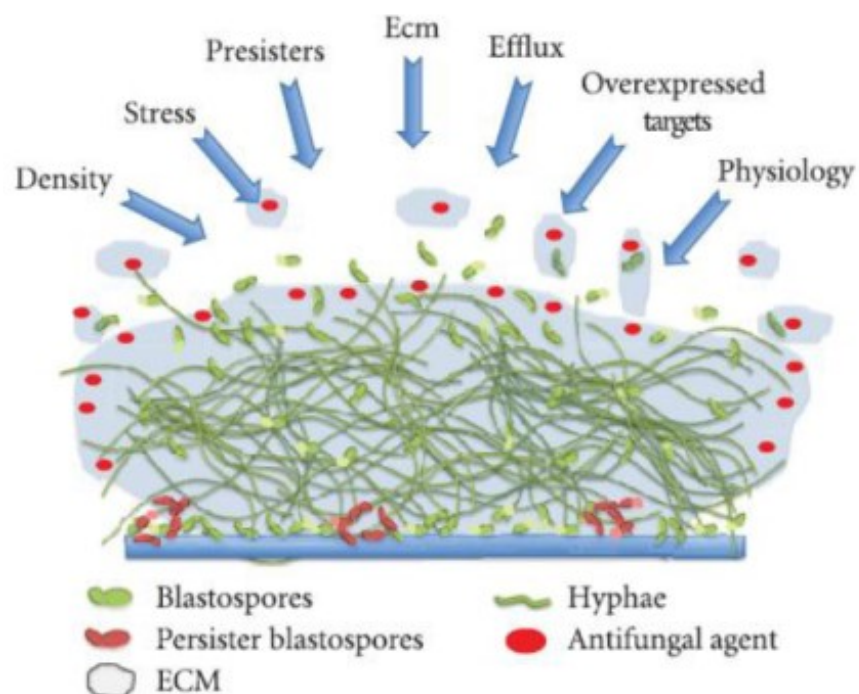
Le processus de formation des biofilms et leurs mécanismes de résistance sont bien décrits dans la littérature pour les bactéries et les levures. Les cellules microbiennes adhèrent entre-elles et adhèrent au substrat de façon irréversible. L'adhérence des micro-organismes au substrat dépend des conditions environnementales du milieu (pH, température, force ionique, vitesse d'écoulement du milieu) mais aussi la rugosité de la surface ou encore l'hydrophobicité et la mobilité des micro-organismes

Les cellules microbiennes sécrètent une matrice extra-cellulaire composée de polysaccharides, de lipides et de protéines qui rend plus difficile la pénétration

d'antifongiques ou d'agent antiseptiques. Des canaux se développent au sein de cette matrice extra cellulaire permettant l'approvisionnement en oxygène et en nutriments, et permettant aussi l'élimination accrue des antifongiques par un mécanisme d'efflux. La quantité de nutriments et d'oxygène disponible est hétérogène au sein du biofilm : en son centre, les conditions sont proches de l'anaérobiose : ceci permet une cohabitation de plusieurs microorganismes aux conditions de croissance différentes au sein du biofilm, certaines substances toxiques pour une espèce donnée pouvant être métabolisée par une autre espèce microbienne.

Outre la protection chimique conférée par le biofilm, ses propriétés visco-élastiques confèrent une protection physique aux espèces microbiennes constitutives contre les forces de cisaillement : plus un biofilm est élastique et plus les forces de cisaillement nécessaires pour disperser le biofilm seront importantes (par exemple l'étape de détersion mécanique lors de l'entretien d'une lentille de contact).

Les mécanismes de résistance des biofilms aux antifongiques sont présentés dans la figure 25 pour *Candida albicans*, mais ces mécanismes sont également applicables aux champignons filamenteux comme *Fusarium*.

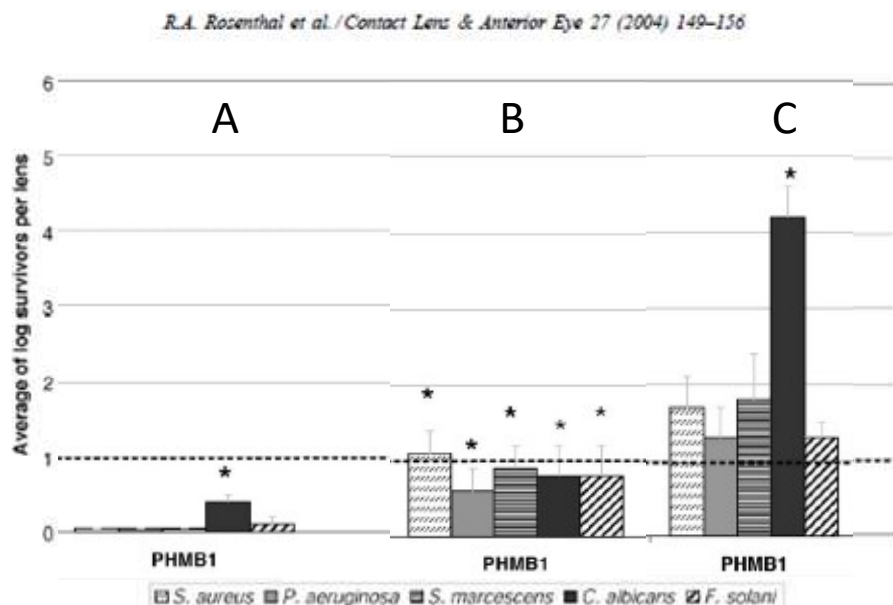


**Figure 25 : Mécanismes de résistance d'un biofilm fongique de *C. albicans***

Les facteurs de résistance sont représentés par des flèches, les plus influents sur la capacité de résistance sont représentés au centre de la figure. Ecm=matrice extra cellulaire, overexpressed targets=protéine cible des antifongiques hyperexprimée par certaines cellules microbiennes, ce qui entrave encore la diffusion de l'antifongique au sein du biofilm. D'après(91)

Au cours de ce travail de thèse, les suspensions fongiques et les biofilms qui en découlaient étaient mono-microbiens, mais la présence de biofilms polymicrobiens dans les étuis à lentilles de contact est un phénomène connu(92–94). Par ailleurs, des associations symbiotiques entre *Acanthamoeba* et *Fusarium* ont été décrites, augmentant leurs résistances réciproques à différents agents anti-infectieux (95).

Compte-tenu de l'influence manifeste des biofilms, un intérêt particulier à la détersion mécanique a été porté au cours de ce travail. Il a été démontré une efficacité certaine de l'action mécanique afin d'éliminer ou de réduire la contamination fongique sur les lentilles de contact testées. On peut supposer que l'étape de détersion mécanique permet de décrocher/décoller le biofilm à la surface de la lentille de contact, complétant l'action antiseptique du produit. Ces résultats sont concordant avec les données de la littérature où Rosentha et al, rapportaient une importance capitale des étapes de détersion mécanique et de rinçage sur l'efficacité des produits d'entretien pour lentilles de contact (testés sur des lentilles en Hydrogel vis à vis de souches bactériennes et fongiques dont *F. keratoplasticum* ATCC 36031 (96)). Dans leur article, ils avaient constaté une efficacité des différents produits testés amoindrie lorsque l'étape de détersion mécanique était éliminée et que les lentilles étaient seulement rincées. L'efficacité des différents produits testés était encore diminuée lorsque l'étape de rinçage était elle aussi supprimée (figure 26).



**Figure 26 : Représentation graphique de l'efficacité de l'action mécanique sur la clairance microbienne à la surface des lentilles de contact.**

A : détersion mécanique + rinçage + désinfection ; B : rinçage + désinfection ; C : désinfection sans aucune action mécanique ni rinçage. D'après(96)

Zhu et al. ont obtenu des résultats similaires dans leur étude de 2011 : les produits d'entretien étaient les plus efficaces lorsque leur utilisation comportait une étape de déterSION mécanique et une étape de rinçage. Les produits contenant du Polyquaternium-1 et du MAPD étaient encore suffisamment efficaces lorsque leur utilisation ne comportait qu'une étape de rinçage avant désinfection (pas les produits à base de PHMB) ; aucun produit n'était conforme à la norme ISO 14729 lorsque leur utilisation ne comportait ni action mécanique ni rinçage (97).

Cho et al. ont étudié en 2009 l'impact du protocole de nettoyage des lentilles de contact sur l'élimination des dépôts protéiques ou lipidiques présents à leur surface. Un nettoyage des lentilles avec une étape de déterSION mécanique était significativement plus efficace pour réduire les dépôts en surface des lentilles. Un rinçage seul (sans action mécanique) n'avait pas d'impact significatif sur l'épaisseur des dépôts protéiques ou lipidiques à la surface des lentilles (98). Il semblerait donc que le rinçage seul ne permette finalement pas d'éliminer ou en tout cas, pas entièrement, les substances attachées aux surfaces des lentilles. Le rinçage permettrait donc logiquement d'éliminer les matières et microorganismes non adhérents aux surfaces.

De plus, l'analyse de la littérature a révélé l'existence d'étuis à lentilles basés sur le principe de déterSION mécanique. Dans l'article d'Ifejika et al., il est évalué l'impact d'un dispositif vibrant utilisé sur des étuis à lentilles afin de compléter l'action de différents produits d'entretien (99). Le principe du dispositif est de créer par des vibrations, des turbulences importantes de la solution d'entretien à l'intérieur de l'étui à lentille lorsque la lentille y est immergée. Il en résultait une diminution importante de la charge fongique sur une souche testée de *F. oxysporum* comparativement à l'absence d'utilisation de ce dispositif. Cependant, ce type de dispositif ne semble pas s'être démocratisé.

On peut également trouver dans le commerce des systèmes de nettoyage des lentilles basés sur les ultrasons, il ne semble pas y avoir de nouvelle étude parue à leur sujet depuis 2000. Un article coréen de Koo et al paru en 2011 semble indiquer que de tels dispositifs entraînaient une déformation importante des lentilles souples, et une modification de leurs propriétés optiques ainsi qu'une dégradation plus rapide du matériau (100).

En 1991, Fatt décrivait le principe du nettoyage par ultrasons comme reposant sur la création de turbulences au niveau de l'interface liquide/solide. Or, l'hydrogel étant très proche de l'eau du point de vue de ses propriétés physiques, la quantité d'énergie mécanique libérée par les dispositifs alors disponibles au niveau de l'interface lentille/liquide

était trop faible et donc insuffisante pour agir sur les dépôts et micro-organismes présent à la surface de la lentille(101). Le type de lentille semble donc aussi logiquement à considérer.

Les travaux de cette thèse ont effectivement démontré des résultats différents selon le type de lentille testées. Cependant, une limite à ce travail peut être émise sur le principe que les essais des différents produits d'entretien pour lentille de contact ont été effectués sur des lentilles journalières jetables, qui ne devraient pas (en théorie) être portées plus d'une journée. La composition de ces lentilles n'est néanmoins pas différente de celle des lentilles souples réutilisables commercialisées mais ces lentilles sont plus fines dans leur version journalière jetable, ce qui aurait pu favoriser la pénétration puis le développement de *Fusarium* à leur surface.

Nous avons observé une persistance fongique sur les lentilles Dailies® AquaComfort® PLUS (69% d'eau) traitées avec Precilens® B5 même après action mécanique ; elles contenaient comparativement plus d'eau que les lentilles Acuvue® moist for astigmatism (58% d'eau) pour lesquelles la persistance fongique était plus importante (nombre moyen d'UFC supérieur). Une tendance similaire a été retrouvée à partir des différents modèles de lentilles incubés avec *Fusarium sacchari* et n'ayant subi aucune désinfection : le nombre moyen d'UFC était plus important avec les lentilles Acuvue® Moist for astigmatism que pour les Dailies® AquaComfort PLUS®. Ces données semblent partiellement en contradiction avec la littérature. En effet, Ahearn et al. avaient constaté que *F. solani* pénétrait plus facilement dans la matrice des lentilles en hydrogel (HEMA) que dans les lentilles en Silicone-hydrogel (plus pauvre en eau) (90). Yamaguchi et al. ont étudié la croissance fongique de *F. solani* sur lentilles de contact souples et ont observé des pénétrations de la matrice de la lentille par *Fusarium*. Simmons et al. ont étudiés les mêmes phénomènes avec *F. verticillioides* : les deux équipes ont constaté une croissance fongique plus importante lorsque le contenu en eau des lentilles de contact augmentait (102,103). Cependant, dans leurs protocoles respectifs, les lentilles étaient incubées dans une solution saline tamponnée ; alors que dans ce travail de thèse, les lentilles étaient incubées en milieu RPMI liquide : il est possible que des interactions entre le milieu de culture et les lentilles de contact aient impacté la croissance fongique. En ce qui concerne les essais conduits avec Precilens B5®, on peut supposer des interactions variables entre les lentilles vis-à-vis de ce produit. Enfin, les essais effectués avec les lentilles (Alcon/Ciba Vision) Dailies® TOTAL 1, en Silicone-hydrogel n'ont montré aucune croissance fongique après traitement des lentilles. Celles-ci sont particulièrement riches en eau en surface (>80%) mais seulement à hauteur de 33% en leurs cœur. Il est possible que la pénétration fongique de *Fusarium* et l'adhérence des biofilms s'en soit trouvée réduite. Il serait intéressant d'observer ces lentilles en microscopie optique et électronique afin d'explorer cette hypothèse.

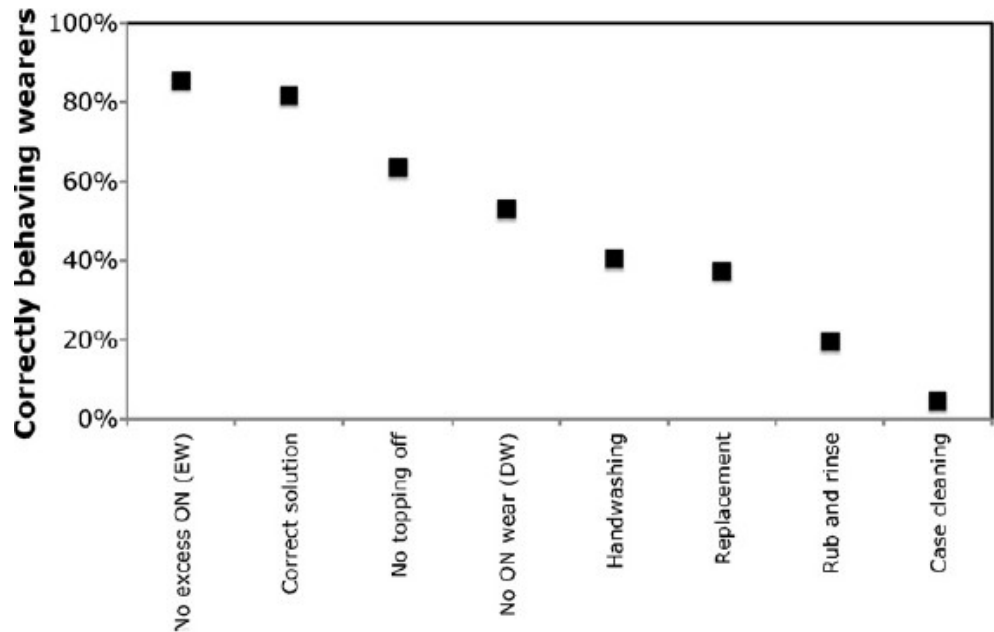
Ces phénomènes pourraient jouer un rôle dans l'épidémiologie observée des cas de kératites fongiques liées au port de lentilles de contact. En effet, Chang et al. dans leur étude rétrospective d'août 2006 avaient constaté que parmi les patients atteints de kératite à *Fusarium* lors de l'épidémie de 2005-2006, 53% portaient des lentilles en hydrogel (eau > 50%) et 38% portaient des lentilles en silicone-hydrogel (eau < 50% en moyenne) (13).

La composition des lentilles de contact apparaît donc comme importante dans la lutte contre la survenue des kératites. Des études innovantes fleurissent dans le domaine du matériau des lentilles de contact (inclusion de nanoparticules d'argent, de fibres de cellulose au sein de polymères innovants (104), traitement de surface incluant un antiseptique (105),etc...). Le but étant d'obtenir des lentilles aux propriétés pro-cicatrisantes et antimicrobiennes. De belles perspectives semblent donc à venir dans ce domaine.

Outre les lentilles elles-mêmes, les boîtiers d'entretien des lentilles peuvent jouer un rôle majeur sur la contamination fongique (94). Prenons le cas du produit Hy-Care® (CooperVision). Ce produit d'entretien pour lentilles de contact est vendu avec son étui à lentille adapté : l'étui en question est traité à l'argent actif. Plusieurs travaux ont étudié les propriétés de l'argent et son utilisation pour lutter contre la prolifération microbienne et la formation de biofilm. Datta et al. rapportaient une réduction systématique de la quantité bactérienne retrouvée, sous forme de biofilm, dans les étuis à lentille lors de l'utilisation conjointe des solution d'entretien avec étui en argent actif comparé au contrôle dans un étui à lentille classique (106). Vermeltfoort et al. avaient constaté une efficacité augmentée des produits d'entretien testées sur bactéries lorsqu'ils étaient utilisés conjointement à un étui à lentille en argent actif. Les résultats étaient probants sur les bactéries gram négatives mais plus mitigés sur bactéries gram positives (107).

Enfin, outre les causes biologiques, physiques ou encore chimiques pouvant expliquer la recrudescence observée des cas de kératites fongiques, un dernier facteur essentiel reste à évoquer : le comportement humain. En 2011, Morgan et al. rapportaient les résultats d'une enquête internationale soumise par questionnaire. 4021 porteurs de lentilles issus de 14 pays différents ont répondu (108). Les comportements les plus à risque ont été schématisés dans la Figure 27.





**Figure 27 Etude comportementale vis-à-vis du port de lentille.**

No excess ON (EW)=pas de port de lentilles souples à port continu au-delà du temps maximum préconisé ; Correct solution=utilisation d'un produit d'entretien adapté aux lentilles portées ; No topping off=ne pas conserver de la solution déjà utilisée dans un étui à lentille et ne pas compléter un étui à lentille non vide par de la solution neuve ; No ON wear (DW)=pas de port continu des lentilles souples à usage diurne (bien les retirer pour dormir) ; Handwashing=lavage des mains avant de manipuler ses lentilles de contact ; Replacement=remplacer ses lentilles de contact aux intervalles préconisés par les fabricants ; Rub and rinse=inclure une étape de détersion mécanique puis un rinçage avec la « solution multifonction » avant de désinfecter la lentille par immersion 4 à 6 heures dans la solution « multifonction » ; case cleaning=nettoyage de l'étui à lentilles.

Ainsi, parmi les situations à risque très fréquemment décrites (>80% des cas), il apparaît : le manque d'entretien des étuis à lentilles et la non réalisation d'une détersion mécanique des lentilles. Sujet déjà longuement discuté ici.

Gaujoux et al. avaient également observé une mauvaise compliance au protocole d'entretien des lentilles des patients atteints de kératite : 79% n'effectuaient pas d'étape de détersion mécanique. 36% utilisaient leurs lentilles après la date de remplacement préconisée, 21% nageaient en piscine avec leurs lentilles, et 7% gardaient leurs lentilles diurnes pour dormir(14)

Dans leur article sur le sujet Hickson-Curran et al. retrouvaient pour principaux facteurs de non-compliance, une fréquence de remplacement des lentilles de contact trop faible et un nettoyage des étuis à lentilles trop peu fréquent (109)

## VI. Conclusion

L'objectif de ce travail de thèse était d'évaluer l'efficacité de plusieurs produits d'entretien pour lentilles de contact pour éradiquer les champignons du genre *Fusarium*. L'année 2006 a été marquée par un pic d'incidence mondial des kératites à *Fusarium* chez les porteurs de lentilles de contact. Ce phénomène a été, au moins en partie, attribué à une solution d'entretien pour lentille de contact ayant depuis été retirée du marché. Pour autant, l'incidence des kératites à *Fusarium* n'a pas autant diminué que ce qui était attendu, on constate même une augmentation d'incidence au cours des dernières années. Par ailleurs, plusieurs travaux pointent des lacunes dans les modalités actuelles d'évaluation d'efficacité des produits d'entretien pour lentilles de contact vis-à-vis des *Fusarium*.

La première partie de ce travail de thèse a consisté en une évaluation de l'efficacité des différents produits d'entretien en milieu liquide sur des souches de *Fusarium* issues de patients. La seconde partie de ce travail de thèse a consisté en une évaluation de l'efficacité des différents produits d'entretien sur des lentilles de contact préalablement incubées avec les différentes souches de *Fusarium*. Les différents produits étaient utilisés avec une étape de déterision mécanique préconisée par les fabricants. Puis les essais ont été réitérés sans cette étape. L'impact de la composition des lentilles de contact a également été étudié : les essais des produits avec action mécanique ont été répétés sur deux autres modèles de lentilles de composition différente.

Nous avons constaté des résultats globalement moins bons lorsque les produits étaient utilisés sur des lentilles de contact comparativement aux essais réalisés en milieu liquide. Un produit s'est révélé efficace en toutes circonstances contre toutes les souches de *Fusarium* étudiées. Un second produit s'est révélé efficace sur toutes les souches lorsqu'il était utilisé avec action mécanique. L'étape de déterision mécanique est essentielle pour compléter l'action du produit d'entretien : les résultats avec les différents produits testés étaient systématiquement meilleurs si leur utilisation comportait une étape de déterision mécanique. La composition de la lentille de contact a également un impact sur l'efficacité des produits d'entretien : certains produits insuffisamment efficaces sur les lentilles en Etafilcon A, riches en eau ont donné de bien meilleurs résultats lorsqu'ils étaient utilisés sur des lentilles à contenu d'eau plus faible, et faites d'un matériau différent.

## VII. Annexes

### Annexe 1 : Composition du milieu RPMI.

D'après (72)

Volume 22

M38-A

**Table 5. Composition of RPMI-1640 Medium**

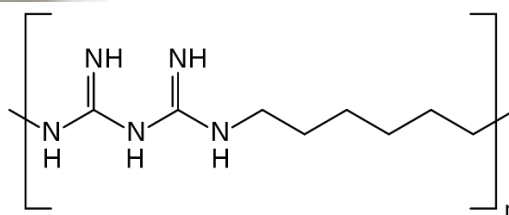
Constituent	g/L Water	Constituent	g/L Water
L-arginine (free base)	0.200	Biotin	0.0002
L-asparagine (anhydrous)	0.050	D-pantothenic	0.00025
L-aspartic acid	0.020	Choline chloride	0.003
L-cystine • 2HCl	0.0652	Folic acid	0.001
L-glutamic acid	0.020	Myo-inositol	0.035
L-glutamine	0.300	Niacinamide	0.001
Glycine	0.010	PABA	0.001
L-histidine (free base)	0.015	Pyridoxine HCl	0.001
L-hydroxyproline	0.020	Riboflavin	0.0002 0.000005
L-isoleucine	0.050	Thiamine HCl	0.001
L-leucine	0.050	Vitamin B <sub>12</sub>	0.000005
L-lysine • HCl	0.040	Calcium nitrate • H <sub>2</sub> O	0.100
L-methionine	0.015	Potassium chloride	0.400
L-phenylalanine	0.015	Magnesium sulfate (anhydrous)	0.04884
L-proline	0.020	Sodium chloride	6.000
L-serine	0.030	Sodium phosphate, dibasic (anhydrous)	0.800
L-threonine	0.020	D-glucose	2.000
L-tryptophan	0.005	Glutathione, reduced	0.001
L-tyrosine • 2Na	0.02883	Phenol red, Na	0.0053
L-valine	0.020		

## Annexe 2 : Détail des produits à lentilles utilisés

(Ophtalmic Compagnie) Jazz Comfort®

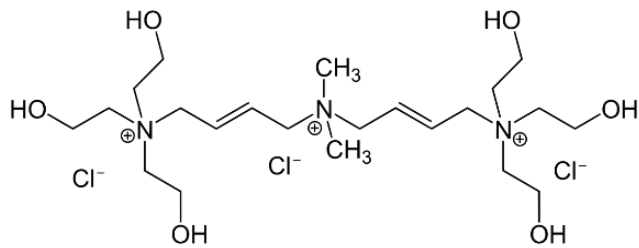


PRINCIPES ACTIFS	ACTIONS
PHMB (0,0002 %)	· Décontamine
Allantoïne	· Apaise et hydrate · Effet cicatrisant
Acide hyaluronique	· Hydrate et lubrifie · Antioxydant <sup>6</sup>
Poloxamer	· Elimine les dépôts lipidiques et protéiques · Inhibe l'adhérence de certains micro-organismes
Tampon phosphate	· Stabilise le pH de la solution d'entretien
EDTA (0,01 %)	· Augmente l'action nettoyante du poloxamer · Augmente la sensibilité des micro-organismes au décontaminant

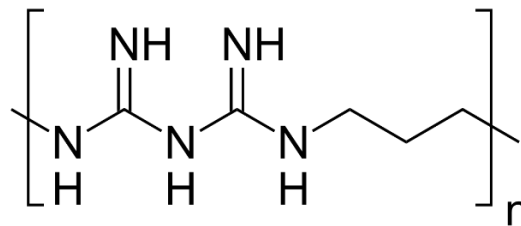


**Polyhexaméthylène biguanide (C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>)  
(0,0002%)**

(Bausch & Lomb) Biotrue

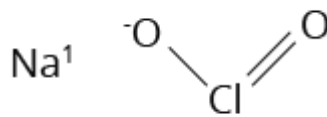
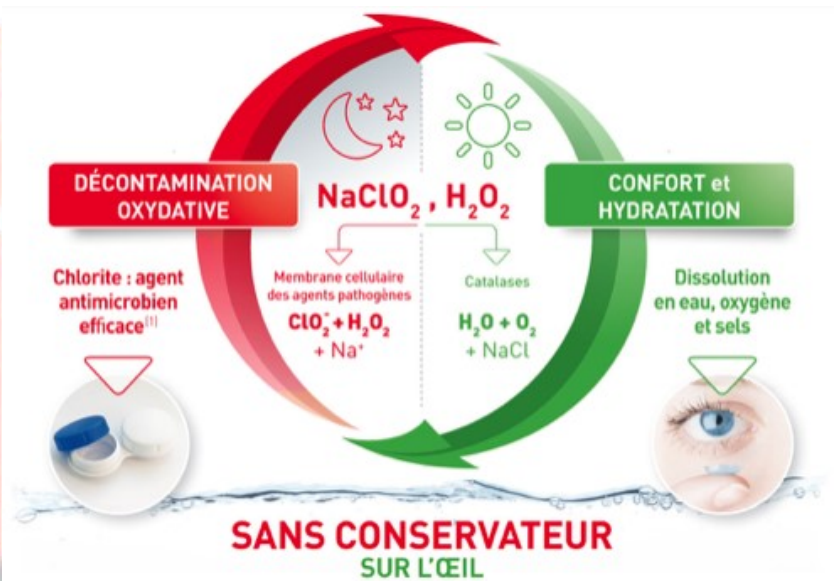


**Polyquaternium-1**  
(0,0001%)

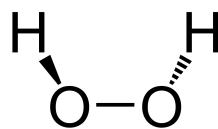


**Polyaminopropyl biguanide (C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>)**  
(0,00013%)

(Horus pharma) Regard®



**Chlorite de Sodium**  
(quantité non-précisée)



**Peroxyde d'hydrogène**  
(quantité non-précisée)

« Un mode d'action nouvelle génération »

Système OxyChlorite®

[NaClO<sub>2</sub> + 0,01% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]

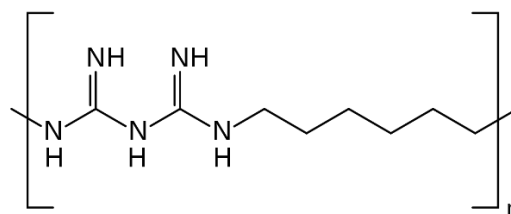
« Regard® est une solution d'entretien de lentilles de contact sans conservateur sur l'œil grâce un mode d'action nouvelle génération (système OxyChlorite®). Le système OxyChlorite® permet une décontamination oxydative des lentilles de contact grâce à son agent antimicrobien : le chlorite, qui en contact des larmes et de la lumière se transformera en oxygène, sels et eau (composants présents naturellement dans les larmes). »

D'après site du fabricant : <https://www.regard-horus.fr/regard/mode-action-solutions-entretien-lentilles>

(Precilens) Precilens® B5

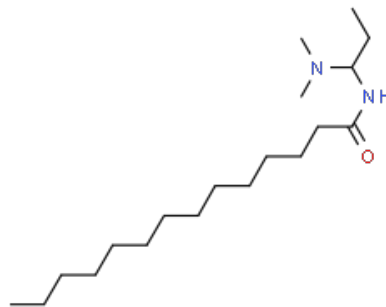
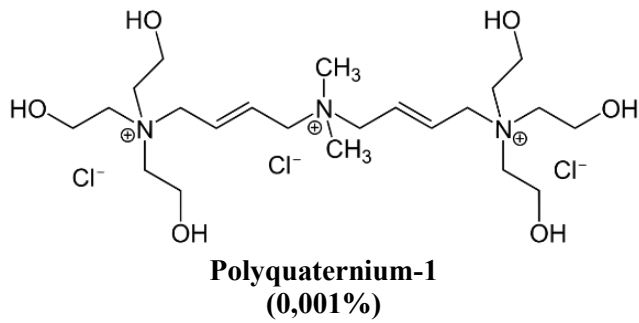


Composition		Fonctions
Principe actif	Polyhexanide (0,0001%)	Décontamine
Surfactant	Poloxamine (0,5%)	Nettoie
Pro vitamine B5	Dexpanthenol (1,0%)	Régénère les cellules épithéliales
Agent lubrifiant	HydraFlex-RGP™ (0,5%)	Lubrifie
Solution isotonique de Chlorure de Sodium (Na Cl) Sans ajout de conservateur		



**Polyhexaméthylène biguanide (C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>)  
(0,0001%)**

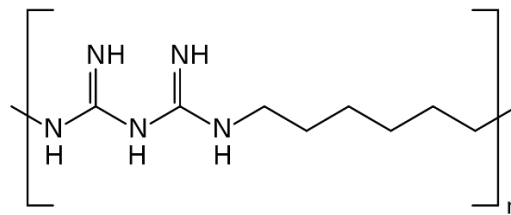
(Alcon)Opti-Free® PUREMOIST®



**Myristamidopropyl Diméthylamine (MAPD)**  
(0,0006%)



(CooperVision) Hy-Care®



**Polyhexaméthylène biguanide (C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>)  
(0,00013 %)**

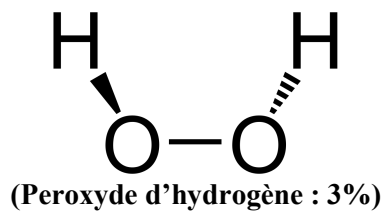


**Étui à lentilles fourni avec (CooperVision) Hy-Care®, traité à l'argent actif**

(Alcon) AO Sept® PLUS + HydraGlyde®



Solution oxydante



A droite : Détail de l'étui à lentille : il contient une pièce métallique contenant du platine qui agit comme catalyseur. La décomposition du peroxyde d'hydrogène commence dès l'introduction des lentilles dans la solution : on parle de système oxydant en une étape ou « one-step »

## Annexe 3 : Détail des lentilles de contact utilisées

(Johnson & Johnson) Acuvue® Moist *for astigmatism*



<b>Matériau</b>	● etafilcon A (Hydrogel) Technologie brevetée LACREON®, agent hydratant non relargué. Filtre UV classe 2 (>95% UVB et > 50% UVA)
<b>Groupe FDA</b>	● 4
<b>Teinte de manipulation</b>	● Bleutée
<b>Teneur en eau</b>	● 58%
<b>Module de Young</b>	● 0,27 MPa
<b>Dk</b>	● 21,4 (effets de courbe et de bord corrigés)
<b>Fabrication</b>	● Moulage à l'état hydraté
<b>Géométrie</b>	● Géométrie Eyelid Stabilised à stabilisation par les paupières
<b>Epaisseur <math>e_c</math></b>	● 0,09 mm (- 3,00 D)
<b><math>Dk/e_c</math></b>	● 23,7 (- 3,00 D)
<b>Diamètre <math>\varnothing_{a0}</math></b>	●
<b>Diamètre <math>\varnothing_T</math></b>	● 14,50 mm

(Alcon) Dailies® AquaComfort PLUS®



<b>Matériau</b>	● Nelfilcon A Technologie du clignement actif HPMC (Hydroxyl Propylmethyl Cellulose) PEG (Polyethylene Glycol) PVA (Alcool Polyvinylique)
<b>Groupe FDA</b>	● II
<b>Teinte de manipulation</b>	● Light blue Visitint®
<b>Teneur en eau</b>	● 69%
<b>Module de Young</b>	● 0,89 MPa
<b>Dk</b>	● 26
<b>Fabrication</b>	● Lightstream Technology™
<b>Géométrie</b>	● Tricourbe sur les deux faces
<b>Epaisseur <math>e_c</math></b>	● 0,10 mm
<b><math>Dk/e_c</math></b>	● 26
<b>Diamètre <math>\varnothing_{s0}</math></b>	●
<b>Diamètre <math>\varnothing_T</math></b>	● 14,00 mm

(Alcon / Ciba Vision) Dailies® TOTAL 1®



<b>Matériau</b>	● Delefilcon A Technologie du gradient d'eau Technologie SmarTears™ (Phosphatidylcholine (DMPC))
<b>Groupe FDA</b>	● V (silicone hydrogel)
<b>Teinte de manipulation</b>	● Light blue Visitint®
<b>Teneur en eau</b>	● 33 % au cœur ; > 80 % en surface
<b>Module de Young</b>	● 0,70 MPa au cœur 0,02 MPa en surface
<b>Dk</b>	● 140
<b>Fabrication</b>	● Dernière génération Lightstream Technology™
<b>Géométrie</b>	● Tricourbe face antérieure Bicourbe face postérieure
<b>Epaisseur <math>e_c</math></b>	● 0,09 mm
<b><math>Dk/e_c</math></b>	● 156
<b>Diamètre <math>\varnothing_{s0}</math></b>	●
<b>Diamètre <math>\varnothing_T</math></b>	● 14,10 mm

## Annexe 4 : Détail de la classification FDA des matériaux hydrogel

I	Low Water Content	(<50%)	Nonionic
II	High Water Content	(>50%)	Nonionic
III	Low Water Content	(<50%)	Ionic
IV	High Water Content	(>50%)	Ionic

**Ionic = matériau chargé négativement à des pH compris entre 6 et 8**

### Détail Groupe I

(Contenu en eau <50% ; matériau non-ionique)

<b>Matériau</b>	<b>% Eau</b>	<b>Perméabilité à l'Oxygène (Dk/t)</b>
Tefilcon	38	8.9
Tetrafilcon A	43	9
Crofilcon	38	13
Helfilcon A/B	45	12
Mafilcon	33	4
Polymacon	38.6	8.5-24.3
Hioxifilcon B	49	15

Détail groupe II  
(Contenu en eau >50%, matériau non-ionique)

<b>Materiau</b>	<b>% Eau</b>	<b>Perméabilité à l'Oxygène (Dk/t)</b>
Surfilcon A	74	35
Lidofilcon A	70	31
Lidofilcon B	79	38
Netrafilcon A	65	34.5
Hefilcon B	45	10
Alphafilcon A	66	32
Omafilcon A	58-60	28-36.7
Omafilcon B	62	21.3-52.3
Vasurfilcon A	74	39.1
Hioxifilcon A	59	28
Hioxifilcon D	54	21
Nelfilcon A	69	26
Hilafilcon A	70	35
Hilafilcon B	59	22
Acofilcon A	58	25.5
Nesofilcon A	78	42

Détail groupe III  
(Contenu en eau <50%, matériau ionique)

<b>Materiau</b>	<b>% Eau</b>	<b>Perméabilité à l'Oxygène (Dk/t)</b>
Bufileon A	45	16
Deltafileon A	43	10
Phemfileon	38	9

Détail groupe IV  
(Contenu en eau >50%, matériau ionique)

<b>Materiau</b>	<b>% Eau</b>	<b>Perméabilité à l'Oxygène (Dk/t)</b>
Bufileon A	55	16
Perfileon A	71	34
Etatileon A	58	23.8-28
Focofileon A	55	16
Ocufileon B	52-53	16-24
Ocufileon C	55	16
Ocufileon D	55	17.8-28.1
Ocufileon E	65	22
Ocufileon F	60	24.3
Phemfileon A	55	16
Methafileon A	55	17.9-37.6
Methafileon B	55	14.5-31.3
Vilfileon A	55	16



## Liste des matériaux Silicone-Hydrogel

Materiau	Groupe FDA	% Eau	Perméabilité à l'Oxygène (Dk/t)
Lotrafilcon A	1	24	140
Lotrafilcon B	1	33	110
Galyfilcon A	1	47	86
Senofilcon A	1	38	103-147
Senofilcon C	5-C	41	129-147
Sifilcon A	1	32	82
Comfilcon A	1	48	116-160
Enfilcon A	1	46	100
Balafilcon A	3	36	91-130
Delefilcon A	5-C	33-80 (gradient du centre vers la périphérie)	140
Narafilcon B	1	48	55
Narafilcon A	5-C	46	118
Stenfilcon A	2	54	80-100
Somofilcon A	2	56	57-86
Fanfilcon A	5	55	90-110
Samfilcon A	5	46	114-163
Elastofilcon		0.2	71

### Groupe V : Sous-groupes

Groupe FDA	% Eau	Caractéristiques
V-A	non-spécifié	Non-ionique
V-B	(>50%)	Non-ionique
V-C	(<50%)	Non-ionique ; Hydrophile Mon. Only
V-Cm	(<50%)	Non-ionique ; traitement de surface(ST)
V-Cr	(<50%)	Non-ionique ; pas de traitement de surface ; réseau semi-interpénétrant de polymères

. Polymer comprising one or more polymer networks and one or more linear or branched polymers characterized by the penetration on a molecular scale of at least one of the networks by at least some of the linear or branched macromolecules.

**Note:** A SIPN is distinguished from an IPN because the constituent linear or branched macromolecules can, in principle, be separated from the constituent polymer network(s) without breaking chemical bonds; it is a polymer blend

*.Source:* PAC, 2007, 79, 1801. (Definitions of terms relating to the structure and processing of sols, gels, networks, and inorganic-organic hybrid materials (IUPAC Recommendations 2007)) on page 1815

## Annexe 5 : Eléments historiques

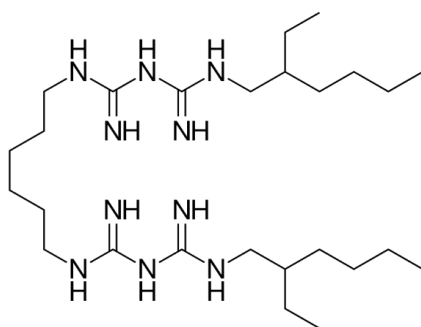


Lentilles cornéennes en verre

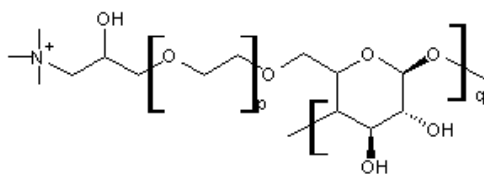
Source : <https://www.contactlenses.co.uk/education/history-of-contact-lenses>



Adolf Gaston Eugen Fick



**Alexidine** (utilisée comme principe actif antiseptique dans ReNu® with MoistureLoc®)



**Polyquaternium** (utilisé comme agent hydratant dans ReNu® with MoistureLoc®)



ci-dessus : exemples d'emballage de ReNu® with MoistureLoc®. Remarquez la mention « No Rub »

## VIII. Références

1. Calvet L, Delance P, Dufaure C, Laliman V, Quevat B. Troubles de la vision : sept adultes sur dix portent des lunettes - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/>. 2014 [cité 30 sept 2020]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/etudes-et-resultats/article/troubles-de-la-vision-sept-adultes-sur-dix-portent-des-lunettes>
2. Bazouvet F, Bertrand Cuingnet H, Bloise L, Falcotet A, Gard C, George M-N, et al. Le Livret Contactologie [Internet]. [snitem.fr](http://snitem.fr). 2017 [cité 30 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.snitem.fr/le-snitem-en-action/les-publications/le-livret-contactologie>
3. Petit G, Cognard C. 76% des Français portent des lunettes de vue [Internet]. YouGov: What the world thinks. 2019 [cité 30 sept 2020]. Disponible sur: <http://fr.yougov.com/news/2019/08/27/76-des-francais-portent-des-lunettes-de-vue/>
4. Boulanger G, George M-N, Pisella P-J, Baudouin C, Hoang-Xuan T. Rapport SFO 2015 - Surface oculaire, chapitre 10 : Surface oculaire et lentilles. In: Rapport 2015 Surface oculaire [Internet]. Elsevier Masson. 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex: Elsevier Masson; 2015 [cité 30 sept 2020]. (Société Française d'Ophtalmologie). Disponible sur: [https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file\\_100022.html](https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100022.html)
5. Sahay P, Singhal D, Nagpal R, Maharana PK, Farid M, Gelman R, et al. Pharmacologic therapy of mycotic keratitis. *Surv Ophthalmol*. juin 2019;64(3):380-400.
6. Kilvington S, Hughes R, Byas J, Dart J. Activities of therapeutic agents and myristamidopropyl dimethylamine against *Acanthamoeba* isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. juin 2002;46(6):2007-9.
7. Hughes R, Dart J, Kilvington S. Activity of the amidoamine myristamidopropyl dimethylamine against keratitis pathogens. *J Antimicrob Chemother*. juin 2003;51(6):1415-8.
8. Kramer A, Assadian O, Koburger-Janssen T. Antimicrobial efficacy of the combination of chlorhexidine digluconate and dexpanthenol. *GMS Hyg Infect Control* [Internet]. 14 déc 2016 [cité 1 oct 2020];11. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5156840/>
9. Oliveira Dos Santos C, Kolwijck E, van der Lee HA, Tehupeiry-Kooreman MC, Al-Hatmi AMS, Matayan E, et al. In Vitro Activity of Chlorhexidine Compared with Seven Antifungal Agents against 98 *Fusarium* Isolates Recovered from Fungal Keratitis Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(8).
10. Naranjo A, Arboleda A, Martinez JD, Durkee H, Aguilar MC, Relhan N, et al. Rose Bengal Photodynamic Antimicrobial Therapy for Patients With Progressive Infectious Keratitis: A Pilot Clinical Study. *Am J Ophthalmol*. 2019;208:387-96.
11. Ma SE, So K, Chung P, Tsang HT, Chuang S. A multi-country outbreak of fungal keratitis associated with a brand of contact lens solution: the Hong Kong experience. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. juill 2009;13(4):443-8.
12. Khor W-B, Aung T, Saw S-M, Wong T-Y, Tambyah PA, Tan A-L, et al. An outbreak of *Fusarium* keratitis associated with contact lens wear in Singapore. *JAMA*. 28 juin 2006;295(24):2867-73.
13. Chang DC, Grant GB, O'Donnell K, Wannemuehler KA, Noble-Wang J, Rao CY, et al. Multistate outbreak of *Fusarium* keratitis associated with use of a contact lens solution. *JAMA*. 23 août 2006;296(8):953-63.
14. Gaujoux T, Chatel MA, Chaumeil C, Laroche L, Borderie VM. Outbreak of contact lens-related *Fusarium* keratitis in France. *Cornea*. oct 2008;27(9):1018-21.
15. Oliveira Dos Santos C, Kolwijck E, van Rooij J, Stoutenbeek R, Visser N, Cheng YY, et al. Epidemiology and Clinical Management of *Fusarium* keratitis in the Netherlands, 2005-2016. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:133.

16. AFSSAPS, ANSM, Grasmick C. Contrôles en laboratoire de produits d'entretien des lentilles oculaires de contact 2005-2006. Site de MONTPELLIER-VENDARGUES: AFSSAPS / ANSM; 2008 janv p. 6. (DIRECTION DES LABORATOIRES ET DES CONTROLES).
17. Ahearn DG, Zhang S, Stulting RD, Schwam BL, Simmons RB, Ward MA, et al. Fusarium keratitis and contact lens wear: facts and speculations. *Med Mycol.* août 2008;46(5):397-410.
18. US FDA. 2006 > FDA Statement Regarding Voluntary Market Withdrawal of Bausch & Lomb ReNu MoistureLoc Contact Lens Solution [Internet]. U.S. Food & Drug Administration via [wayback.archive-it.org]. 2006 [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170113133056/http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108638.htm>
19. Bausch & Lomb. Bausch & Lomb Temporarily Suspends U.S. Shipments of ReNu® with MoistureLoc® Produced at Greenville, S.C., Manufacturing Facility Pending Investigation of Reports of Fusarium Infections Among Contact Lens Wearers [Internet]. [http://www.bausch.com/us/vision/about/news/pressrelease.jsp?pressRelease=2006\\_4\\_10\\_reports.html](http://www.bausch.com/us/vision/about/news/pressrelease.jsp?pressRelease=2006_4_10_reports.html) via web.archive.org. 2006 [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: [https://web.archive.org/web/20060412105615/http://www.bausch.com/us/vision/about/news/pressrelease.jsp?pressRelease=2006\\_4\\_10\\_reports.html](https://web.archive.org/web/20060412105615/http://www.bausch.com/us/vision/about/news/pressrelease.jsp?pressRelease=2006_4_10_reports.html)
20. US FDA. 2006 - Bausch & Lomb Global Recall of ReNu with MoistureLoc Contact Lens Cleaning Solution [Internet]. [www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108652.htm](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108652.htm) via wayback.archive-it.org. 2006 [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170113133042/http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108652.htm>
21. Le Fur E, De Thuin C. Lentilles : vos yeux en danger ? [Internet]. *ladepeche.fr.* 2006 [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ladepeche.fr/article/2006/12/26/55729-lentilles-vos-yeux-en-danger.html>
22. Bullock JD, Warwar RE, Elder BL, Northern WI. Temperature instability of ReNu with MoistureLoc: a new theory to explain the worldwide Fusarium keratitis epidemic of 2004-2006. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2008;106:117-26; discussion 126-127.
23. Bullock JD, Elder BL, Warwar RE, Snyder SA, Sizemore IE. Mechanism of drug failure in fusarium keratitis, 2004-2006. *N Engl J Med.* 2 janv 2014;370(1):88-9.
24. Mohammadinia M, Rahmani S, Eslami G, Ghassemi-Broumand M, Aghazadh Amiri M, Aghaie G, et al. Contact lens disinfecting solutions antibacterial efficacy: comparison between clinical isolates and the standard ISO ATCC strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *Eye Lond Engl.* févr 2012;26(2):327-30.
25. Boost M, Lai S, Ma C, Cho P. Do multipurpose contact lens disinfecting solutions work effectively against non-FDA/ISO recommended strains of bacteria and fungi? *Ophthalmic Physiol Opt J Br Coll Ophthalmic Opt Optom.* janv 2010;30(1):12-9.
26. Hume EBH, Flanagan J, Masoudi S, Zhu H, Cole N, Willcox MDP. Soft contact lens disinfection solution efficacy: clinical Fusarium isolates vs. ATCC 36031. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom.* mai 2009;86(5):415-9.
27. Termorshuizen AJ. Chapter 29 - Fungal and Fungus-Like Pathogens of Potato. In: Vreugdenhil D, Bradshaw J, Gebhardt C, Govers F, Mackerron DKL, Taylor MA, et al., éditeurs. *Potato Biology and Biotechnology* [Internet]. Amsterdam: Elsevier Science B.V.; 2007 [cité 30 sept 2020]. p. 643-65. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444510181500713>
28. MycoDB : Fiche de *Fusarium roseum* [Internet]. Base de données mycologique. [cité 9 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.mycodb.fr/fiche.php?genre=Fusarium&espece=roseum&numphoto=1&source=list&filter=&numfiche=2666>

29. Global Biodiversity Information Facility : *Fusarium roseum* [Internet]. [cité 9 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.gbif.org/occurrence/2270823225>
30. Cram MM, Frank MS, Mallams KM. Forest nursery pests [Internet]. Vol. 680, Agriculture Handbook 680 rev. 2012. Washington, DC: U. S. Department of Agriculture, Forest Service. 202 p. 2012. Disponible sur: <https://www.fs.usda.gov/treesearch/pubs/54434>
31. Wollenweber HW, Reinking OA. Die fusarien, ihre beschreibung, schadwirkung und bekämpfung. Berlin: P. Parey; 1935.
32. Snyder WC, Hansen HN. Variation and speciation in the genus *Fusarium*. *Ann N Y Acad Sci.* 29 oct 1954;60(1):16-23.
33. Leslie JF, Summerell BA. The *Fusarium* Laboratory Manual Chapter 8 : A Brief History of *Fusarium* Taxonomy. In: *The Fusarium Laboratory Manual* [Internet]. Blackwell Publishing. Blackwell Publishing; 2006. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470278376.ch8>
34. Nelson PE, Toussoun TA, Marasas WFO. *Fusarium* Species: An Illustrated Manual for Identification. Pennsylvania State University Press; 1983. 212 p.
35. Marasas WFO, Nelson PE, Toussoun TA. Toxigenic *Fusarium* species. Identity and mycotoxicology. [Internet]. Pennsylvania State University. University Park: Pennsylvania State University; 1984 [cité 2 oct 2020]. 220 p. Disponible sur: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19871323192>
36. Catalogue of Life - 2020-09-01 Beta : Parcourir la classification taxonomique [Internet]. [cité 2 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.catalogueoflife.org/col/browse/classification/kingdom/Fungi/phylum/Ascomycota/class/Sordariomycetes/order/Hypocreales/family/Nectriaceae/genus/Fusarium/fossil/1/match/1>
37. *Fusarium* names - Encyclopedia of Life [Internet]. [cité 2 oct 2020]. Disponible sur: <https://eol.org/pages/16364/names>
38. van Diepeningen AD, Al-Hatmi AMS, Brankovics B, de Hoog GS. Taxonomy and Clinical Spectra of *Fusarium* Species: Where Do We Stand in 2014? *Curr Clin Microbiol Rep.* 1 sept 2014;1(1):10-8.
39. Yuri. Fun With Microbiology (What's Buggin' You?): *Fusarium oxysporum* [Internet]. Fun With Microbiology (What's Buggin' You?). 2012 [cité 9 oct 2020]. Disponible sur: <https://thunderhouse4-yuri.blogspot.com/2012/06/fusarium-oxysporum.html>
40. Ohara T, Tsuge T. FoSTUA, Encoding a Basic Helix-Loop-Helix Protein, Differentially Regulates Development of Three Kinds of Asexual Spores, Macroconidia, Microconidia, and Chlamydospores, in the Fungal Plant Pathogen *Fusarium oxysporum*. *Eukaryot Cell.* déc 2004;3(6):1412-22.
41. Zhang N, O'Donnell K, Sutton DA, Nalim FA, Summerbell RC, Padhye AA, et al. Members of the *Fusarium solani* species complex that cause infections in both humans and plants are common in the environment. *J Clin Microbiol.* juin 2006;44(6):2186-90.
42. Triest D, Piérard D, De Cremer K, Hendrickx M. *Fusarium musae* infected banana fruits as potential source of human fusariosis: May occur more frequently than we might think and hypotheses about infection. *Commun Integr Biol.* avr 2016;9(2):e1162934.
43. Anaissie EJ, Kuchar RT, Rex JH, Francesconi A, Kasai M, Müller FM, et al. Fusariosis associated with pathogenic *Fusarium* species colonization of a hospital water system: a new paradigm for the epidemiology of opportunistic mold infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 déc 2001;33(11):1871-8.
44. Sautour M, Edel-Hermann V, Steinberg C, Sixt N, Laurent J, Dalle F, et al. *Fusarium* species recovered from the water distribution system of a French university hospital. *Int J Hyg Environ Health.* avr 2012;215(3):286-92.

45. Fiedler K, Schütz E, Geh S. Detection of microbial volatile organic compounds (MVOCs) produced by moulds on various materials. *Int J Hyg Environ Health*. nov 2001;204(2-3):111-21.
46. Claeson A-S, Levin J-O, Blomquist G, Sunesson A-L. Volatile metabolites from microorganisms grown on humid building materials and synthetic media. *J Environ Monit JEM*. oct 2002;4(5):667-72.
47. Kredics L, Narendran V, Shobana CS, Vágvölgyi C, Manikandan P, Indo-Hungarian Fungal Keratitis Working Group. Filamentous fungal infections of the cornea: a global overview of epidemiology and drug sensitivity. *Mycoses*. avr 2015;58(4):243-60.
48. Debourgogne A, Hennequin C. Debourgogne A, Hennequin C. Infections à *Fusarium*. EMC – Maladies infectieuses 2015; 12(4):1-8[Article 8-580-A-10] [Internet]. Elsevier Masson. Elsevier Masson; 2015 [cité 1 oct 2020]. 9 p. (EMC - Maladies infectieuses; vol. 12). Disponible sur: <https://www.emc-consulte.com/article/992222>
49. Thomas B. Etude épidémiologique des infections à *Fusarium* au CHRU de Nancy sur 10 ans et identification moléculaire d'espèces [Internet] [Mémoire du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Biologie Médicale]. [Nancy]: Université de Lorraine; 2017. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01931918/document>
50. Rosa PD da, Ramirez-Castrillon M, Borges R, Aquino V, Meneghello Fuentesfria A, Zubaran Goldani L. Epidemiological aspects and characterization of the resistance profile of *Fusarium* spp. in patients with invasive fusariosis. *J Med Microbiol*. oct 2019;68(10):1489-96.
51. Gugnani HC, Gupta S, Talwar RS. Role of opportunistic fungi in ocular infections in Nigeria. *Mycopathologia*. 18 déc 1978;65(1-3):155-66.
52. Liesegang TJ, Forster RK. Spectrum of microbial keratitis in South Florida. *Am J Ophthalmol*. juill 1980;90(1):38-47.
53. Venugopal PL, Venugopal TL, Gomathi A, Ramakrishna ES, Ilavarasi S. Mycotic keratitis in Madras. *Indian J Pathol Microbiol*. juill 1989;32(3):190-7.
54. Sundaram BM, Badrinath S, Subramanian S. Studies on mycotic keratitis. *Mycoses*. nov 1989;32(11):568-72.
55. Miño de Kaspar H, Zoulek G, Paredes ME, Alborno R, Medina D, Centurion de Morinigo M, et al. Mycotic keratitis in Paraguay. *Mycoses*. juin 1991;34(5-6):251-4.
56. Deshpande SD, Koppikar GV. A study of mycotic keratitis in Mumbai. *Indian J Pathol Microbiol*. janv 1999;42(1):81-7.
57. Wilhelmus KR, Robinson NM, Font RA, Hamill MB, Jones DB. Fungal keratitis in contact lens wearers. *Am J Ophthalmol*. 15 déc 1988;106(6):708-14.
58. Rosa RH, Miller D, Alfonso EC. The changing spectrum of fungal keratitis in south Florida. *Ophthalmology*. juin 1994;101(6):1005-13.
59. Choi DM, Goldstein MH, Salierno A, Driebe WT. Fungal keratitis in a daily disposable soft contact lens wearer. *CLAO J Off Publ Contact Lens Assoc Ophthalmol Inc*. avr 2001;27(2):111-2.
60. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Fusarium* keratitis--multiple states, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 14 avr 2006;55(14):400-1.
61. Hung N, Yeh L-K, Ma DH-K, Lin H-C, Tan H-Y, Chen H-C, et al. Filamentous Fungal Keratitis in Taiwan: Based on Molecular Diagnosis. *Transl Vis Sci Technol*. juill 2020;9(8):32.
62. Ma L-J, Geiser DM, Proctor RH, Rooney AP, O'Donnell K, Trail F, et al. *Fusarium* pathogenomics. *Annu Rev Microbiol*. 2013;67:399-416.

63. Nucci M, Varon AG, Garnica M, Akiti T, Barreiros G, Trope BM, et al. Increased incidence of invasive fusariosis with cutaneous portal of entry, Brazil. *Emerg Infect Dis.* oct 2013;19(10):1567-72.
64. Rocha O, Ansari K, Dooohan FM. Effects of trichothecene mycotoxins on eukaryotic cells: a review. *Food Addit Contam.* avr 2005;22(4):369-78.
65. Hua X, Yuan X, Di Pietro A, Wilhelmus KR. The molecular pathogenicity of *Fusarium keratitis*: a fungal transcriptional regulator promotes hyphal penetration of the cornea. *Cornea.* déc 2010;29(12):1440-4.
66. Heitz R. The invention of the contact lenses (1888). *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1 sept 2014;92.
67. Pearson RM, Efron N, Müller A. Hundredth anniversary of August Müller's inaugural dissertation on contact lenses. *Surv Ophthalmol.* oct 1989;34(2):133-41.
68. Morgan PB, Woods CA, Tranoudis IG, Efron N, Jones L, Aghamdi W, et al. Contact Lens Spectrum - International Contact Lens Prescribing in 2018 [Internet]. *Contact Lens Spectrum.* [cité 30 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.clspectrum.com/issues/2019/january-2019/international-contact-lens-prescribing-in-2018>
69. Szczotka-Flynn L, Ahearn DG, Barr J, Benjamin WJ, Kiang T, Nichols JJ, et al. 1. History, evolution, and evolving standards of contact lens care. *Contact Lens Anterior Eye J Br Contact Lens Assoc.* 15 janv 2013;36 Suppl 1:S4-8.
70. Tellakula DP. Care and Maintenance of Contact Lens – An Overview. *Kerala J Ophthalmol.* 2009;(3):10.
71. Dutot M, Paillet H, Chaumeil C, Warnet J-M, Rat P. Severe ocular infections with contact lens: role of multipurpose solutions. *Eye Lond Engl.* févr 2009;23(2):470-6.
72. CLSI. NCCLS. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi; Approved Standard. 2002<sup>e</sup> éd. 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA: NCCLS; 2002. 51 p. (NCCLS document M38-A; vol. 22).
73. ATCC, LGC Standards. ATCC 36031 name change [Internet]. [www.lgcstandards-atcc.org](http://www.lgcstandards-atcc.org). 2017 [cité 12 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.lgcstandards-atcc.org/Global/FAQs/2/E/ATCC%2036031%20name%20change.aspx?geo\\_country=fr](https://www.lgcstandards-atcc.org/Global/FAQs/2/E/ATCC%2036031%20name%20change.aspx?geo_country=fr)
74. Siddiqui R, Lakhundi S, Khan NA. Status of the effectiveness of contact lens solutions against keratitis-causing pathogens. *Contact Lens Anterior Eye J Br Contact Lens Assoc.* févr 2015;38(1):34-8.
75. Ramani R, Chaturvedi V. Evaluations of shorter exposures of contact lens cleaning solutions against *Fusarium oxysporum* species complex and *Fusarium solani* species complex to simulate inappropriate usage. *Antimicrob Agents Chemother.* mai 2011;55(5):2265-75.
76. Epstein AB. In the aftermath of the *Fusarium keratitis* outbreak: What have we learned? *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* déc 2007;1(4):355-66.
77. Imamura Y, Chandra J, Mukherjee PK, Lattif AA, Szczotka-Flynn LB, Pearlman E, et al. *Fusarium* and *Candida albicans* biofilms on soft contact lenses: model development, influence of lens type, and susceptibility to lens care solutions. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 2008;52(1):171-82.
78. Mukherjee PK, Chandra J, Yu C, Sun Y, Pearlman E, Ghannoum MA. Characterization of *Fusarium keratitis* outbreak isolates: contribution of biofilms to antimicrobial resistance and pathogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 3 juill 2012;53(8):4450-7.
79. Artini M, Cellini A, Scoarughi GL, Papa R, Tilotta M, Palma S, et al. Evaluation of contact lens multipurpose solutions on bacterial biofilm development. *Eye Contact Lens.* mai 2015;41(3):177-82.
80. Hildebrandt C, Wagner D, Kohlmann T, Kramer A. In-vitro analysis of the microbicidal activity of 6 contact lens care solutions. *BMC Infect Dis.* 3 oct 2012;12:241.

81. Cohen EJ. Fusarium Keratitis Associated With Soft Contact Lens Wear. *Arch Ophthalmol.* 1 août 2006;124(8):1183-4.
82. Hughes R, Kilvington S. Comparison of hydrogen peroxide contact lens disinfection systems and solutions against *Acanthamoeba polyphaga*. *Antimicrob Agents Chemother.* juill 2001;45(7):2038-43.
83. Hiti K, Walochnik J, Faschinger C, Haller-Schober E-M, Aspöck H. One- and two-step hydrogen peroxide contact lens disinfection solutions against *Acanthamoeba*: how effective are they? *Eye Lond Engl.* déc 2005;19(12):1301-5.
84. Egorova GB, Mitichkina TS, Shamsudinova AR. [Corneal protection in contact lens users]. *Vestn Oftalmol.* avr 2014;130(2):59-64, 66-7.
85. Green JA, Phillips KS, Hitchins VM, Lucas AD, Shoff ME, Hutter JC, et al. Material properties that predict preservative uptake for silicone hydrogel contact lenses. *Eye Contact Lens.* nov 2012;38(6):350-7.
86. Rosenthal RA, Dassanayake NL, Schlitzer RL, Schlech BA, Meadows DL, Stone RP. Biocide uptake in contact lenses and loss of fungicidal activity during storage of contact lenses. *Eye Contact Lens.* déc 2006;32(6):262-6.
87. Powell CH, Lally JM, Hoong LD, Huth SW. Lipophilic versus hydrodynamic modes of uptake and release by contact lenses of active entities used in multipurpose solutions. *Contact Lens Anterior Eye J Br Contact Lens Assoc.* févr 2010;33(1):9-18.
88. Choy CKM, Cho P, Boost MV. Cytotoxicity of rigid gas-permeable lens care solutions. *Clin Exp Optom.* sept 2013;96(5):467-71.
89. Rosa PD, Heidrich D, Corrêa C, Scroferneker ML, Vettorato G, Fuentefria AM, et al. Genetic diversity and antifungal susceptibility of *Fusarium* isolates in onychomycosis. *Mycoses.* sept 2017;60(9):616-22.
90. Ahearn DG, Simmons RB, Zhang S, Stulting RD, Crow SA, Schwam BL, et al. Attachment to and penetration of conventional and silicone hydrogel contact lenses by *Fusarium solani* and *Ulocladium* sp. in vitro. *Cornea.* août 2007;26(7):831-9.
91. Ramage G, Rajendran R, Sherry L, Williams C. Fungal Biofilm Resistance. *Int J Microbiol.* 8 févr 2012;2012:528521.
92. Gray TB, Cursons RT, Sherwan JF, Rose PR. *Acanthamoeba*, bacterial, and fungal contamination of contact lens storage cases. *Br J Ophthalmol.* juin 1995;79(6):601-5.
93. Mela EK, Anastassiou ED, Gartaganis SP, Christofidou M. Fungal isolation from disinfectant solutions of contact lens storage cases among asymptomatic users. *Eye Contact Lens.* mars 2015;41(2):87-90.
94. Wu YT-Y, Willcox M, Zhu H, Stapleton F. Contact lens hygiene compliance and lens case contamination: A review. *Contact Lens Anterior Eye J Br Contact Lens Assoc.* oct 2015;38(5):307-16.
95. Nunes TET, Brazil NT, Fuentefria AM, Rott MB. *Acanthamoeba* and *Fusarium* interactions: A possible problem in keratitis. *Acta Trop.* mai 2016;157:102-7.
96. Rosenthal RA, Henry CL, Schlech BA. Contribution of regimen steps to disinfection of hydrophilic contact lenses. *Contact Lens Anterior Eye J Br Contact Lens Assoc.* sept 2004;27(3):149-56.
97. Zhu H, Bandara MB, Vijay AK, Masoudi S, Wu D, Willcox MDP. Importance of rub and rinse in use of multipurpose contact lens solution. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom.* août 2011;88(8):967-72.
98. Cho P, Cheng SY, Chan WY, Yip WK. Soft contact lens cleaning: rub or no-rub? *Ophthalmic Physiol Opt J Br Coll Ophthalmic Opt Optom.* janv 2009;29(1):49-57.



99. Ifejika CP, McLaughlin-Borlace L, Lucas VJ, Roberts AD, Walker JT. Efficacy of a contact lens cleaning device and its enhancement of the performance of contact lens care products. *Br J Ophthalmol.* mai 2000;84(5):539-41.
100. Koo SB, Cho SB, Park M, Kim SR. The Investigation on Ultrasonic Cleaning of Soft Contact Lenses in Local Optical Shops and the Protein Removal Effect by Lens Containers. *J Korean Ophthalmic Opt Soc.* 2011;16(1):31-40.
101. Fatt I. Physical limitation to cleaning soft contact lenses by ultrasonic methods. *J Br Contact Lens Assoc.* 1 janv 1991;14(3):135-6.
102. Yamaguchi T, Hubbard A, Fukushima A, Kimura T, Kaufman HE. Fungus growth on soft contact lenses with different water contents. *CLAO J Off Publ Contact Lens Assoc Ophthalmol Inc.* juin 1984;10(2):166-71.
103. Simmons RB, Buffington JR, Ward M, Wilson LA, Ahearn DG. Morphology and ultrastructure of fungi in extended-wear soft contact lenses. *J Clin Microbiol.* juill 1986;24(1):21-5.
104. Yan D, Yao Q, Yu F, Chen L, Zhang S, Sun H, et al. Surface modified electrospun poly(lactic acid) fibrous scaffold with cellulose nanofibrils and Ag nanoparticles for ocular cell proliferation and antimicrobial application. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* juin 2020;111:110767.
105. Dutta D, Cole N, Kumar N, Willcox MDP. Broad spectrum antimicrobial activity of melimine covalently bound to contact lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 7 janv 2013;54(1):175-82.
106. Datta A, Willcox M, Stapleton F. In Vitro Antimicrobial Efficacy of Silver Lens Cases Used With a Multipurpose Disinfecting Solution. *Transl Vis Sci Technol.* mai 2019;8(3):52.
107. Vermeltfoort PBJ, Hooymans JMM, Busscher HJ, van der Mei HC. Bacterial transmission from lens storage cases to contact lenses-Effects of lens care solutions and silver impregnation of cases. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* oct 2008;87(1):237-43.
108. Morgan PB, Efron N, Toshida H, Nichols JJ. An international analysis of contact lens compliance. *Contact Lens Anterior Eye J Br Contact Lens Assoc.* oct 2011;34(5):223-8.
109. Hickson-Curran S, Chalmers RL, Riley C. Patient attitudes and behavior regarding hygiene and replacement of soft contact lenses and storage cases. *Contact Lens Anterior Eye J Br Contact Lens Assoc.* oct 2011;34(5):207-15.

**DUTHEIL Thomas**

**Date de soutenance : Vendredi 23 Octobre 2020**

**Evaluation de l'efficacité des produits d'entretien pour lentilles de contact sur plusieurs espèces du genre *Fusarium*.**

Thèse pour le Doctorat en Médecine, Rouen, 2020, 91p.

---

**Contexte :** La kératite à *Fusarium* est une affection rare en Europe, historiquement plus fréquente en zone tropicale. Le traitement est difficile et le pronostic visuel médiocre en cas de retard au diagnostic. L'année 2006 a été marquée par une épidémie mondiale de kératite à *Fusarium* chez les porteurs de lentilles de contact attribuée, au moins en partie, à un produit d'entretien pour lentilles de contact qui a depuis été retiré du marché. Pour autant, l'incidence des kératites à *Fusarium* chez les porteurs de lentilles de contact n'a pas drastiquement diminué. Dans ce contexte, nous avons voulu évaluer l'efficacité de différents produits d'entretien pour lentilles de contact parmi les plus vendus.

**Méthode :** L'efficacité de 7 produits d'entretien pour lentille (6 solutions « multifonction » et une solution « oxydante ») a été évaluée sur 5 souches de *Fusarium* d'espèces différentes conservées au laboratoire de mycologie du CHU de Rouen, initialement isolées chez des patients atteints de kératite fongique, selon un protocole adapté de la méthode de référence de détermination des CMI aux antifongiques en milieu liquide. Les essais ont été réalisés en triplicata avec les produits à lentille dilués au demi, puis répétés avec les produits à lentille dilués au 9/10<sup>ème</sup>. Dans un second temps l'efficacité des différents produits a été évaluée sur des lentilles de contact préalablement incubées avec les différentes souches de *Fusarium*. Les produits à lentille ont été utilisés selon deux protocoles distincts : une désinfection simple de la lentille par immersion dans le produit d'entretien pendant 4 à 6 heures et un protocole comportant une étape de détersion mécanique puis un rinçage en plus de la désinfection. Ce dernier protocole a été répété sur d'autres modèles de lentilles de contact de composition différentes.

**Résultats :** Lors des essais en milieu liquide, avec les produits dilués au demi il a été constaté une efficacité variable de deux des produits type « solution multifonction » en fonction de l'espèce de *Fusarium*. Lors des essais avec les produits dilués au 9/10<sup>ème</sup>, un seul produit était insuffisamment efficace. Lors des essais sur lentilles, l'efficacité des différentes « solutions multifonction » était systématiquement meilleure quand elles étaient utilisées avec une étape de détersion mécanique mais seules une « solution multifonction » et la « solution oxydante » se sont révélées efficaces sur toutes les souches. Lors des essais sur les autres modèles de lentille de contact, tous les produits testés se sont révélés efficaces, à l'exception d'une « solution multifonction » adaptée aux lentilles rigides.

**Conclusion :** Le protocole adapté de la méthode de référence de détermination de la CMI aux antifongiques en milieu liquide permet une évaluation de l'efficacité des produits d'entretien pour lentilles de contact. Il apparaît primordial de tester plusieurs souches de *Fusarium* et d'évaluer l'efficacité des produits sur lentilles de contact. L'étape de détersion mécanique est essentielle pour compléter l'action des « solutions multifonction ». Le produit utilisé doit être adapté aux lentilles utilisées. La composition de la lentille de contact a un impact sur l'efficacité du produit.

---

**MOTS CLES :** *Fusarium* – Lentille de contact – produit d'entretien – solution multifonction – solution oxydante

---

#### **JURY**

Président : Professeur Julie GUEUDRY-MOUILHADE, PU-PH – Ophtalmologie – CHU Rouen

Membres : Pr. Loïc FAVENNEC, PU-PH – Parasitologie – CHU Rouen

Dr. Damien COSTA, MCU-PH – Parasitologie – CHU Rouen

Dr Laurence FAVENNEC, PH – Ophtalmologie – CHU Rouen

Dr Romy RAZAKANDRAINIBE, MCU— Université de Rouen