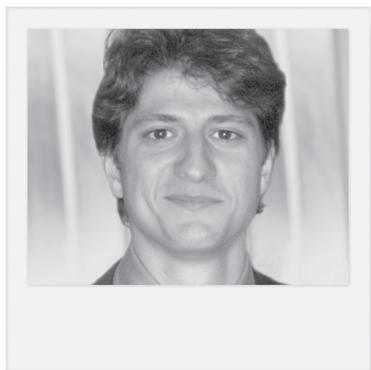


L'utilisation des colorants vitaux en chirurgie vitréorétinienne ou "chromovitrectomie"

RÉSUMÉ : L'évolution des techniques en chirurgie vitréorétinienne permet de faciliter le geste chirurgical et les résultats obtenus en postopératoire. Le développement de colorants vitaux, permettant la "chromovitrectomie", est devenu un outil quasiment indispensable.

Les colorants les plus utilisés sont le Brilliant Blue, le bleu trypan, l'acétate de triamcinolone et le vert d'infra cyanine. Ils nécessitent de respecter des règles d'utilisation, notamment un bon lavage de tout le produit en fin d'intervention, afin de limiter leur potentielle toxicité.

Ces colorants devraient continuer à se développer à l'avenir, rendant la chirurgie vitréorétinienne de plus en plus reproductible.



→ C. VIREVIALLE, J. AKESBI
Service du Pr Nordmann,
CHNO des Quinze-Vingts, PARIS.

Les progrès scientifiques dans le domaine de la chirurgie vitréorétinienne ont amélioré notre compréhension des différentes pathologies au cours des dernières décennies. De nouveaux adjuvants et l'évolution des techniques chirurgicales ont permis de diminuer le temps opératoire et d'augmenter le taux de réussite. Une des innovations importantes en chirurgie vitréorétinienne a été l'introduction de colorants vitaux pour améliorer la visualisation des tissus prérétiens.

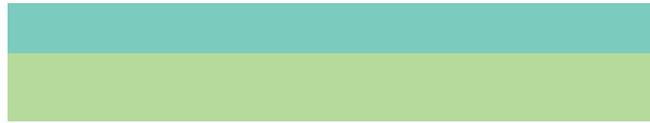
Les colorants sont des composants chimiques qui se lient à des substances variées et induisent une coloration. Quand les colorants vont colorer des tissus vivants ou des cellules, ils sont appelés colorants vitaux. Ces colorants vitaux vont permettre de faciliter la visualisation des tissus oculaires. L'expression "chromovitrectomie" fait référence à l'utilisation de colorants vitaux pendant la chirurgie vitréorétinienne.

Dans la chirurgie vitréorétinienne, les colorants vert ou bleu tels que le vert d'indocyanine (ICG) ou le Brilliant Blue, facilitent la visualisation et l'ablation de la membrane épitrétiennes, grâce à leur affinité pour le collagène intraoculaire et pour les éléments cellulaires.

Propriétés pharmacologiques et biochimiques

Les divers agents de coloration actuellement disponibles peuvent être classés en fonction de leur pH, leur solubilité, leur source ou leur propriété de coloration. Cependant, ils sont souvent classés en fonction de leur classification chimique. Les groupes de colorants utilisés dans la chromovitrectomie sont les suivants :

- les colorants azoïques,
- les colorants arylméthane,
- les colorants de cyanine,
- les colorants de type xanthène,
- les corticostéroïdes colorés.



>>> Les colorants azoïques sont une large classe de colorants organiques de synthèse avec de l'azote sous la forme $-N=N-$ dans leur structure. Ils donnent des colorations de haute intensité lumineuse, sont peu coûteux, peuvent être facilement modifiés chimiquement et constituent 60 % de tous les colorants synthétiques. En ophtalmologie, le bleu trypan (BT) est un colorant azoïque anionique hydrophile, ayant une affinité pour la membrane épithéliale (ERM) et la cristalloïde antérieure. Il est disponible dans le commerce pour la chirurgie vitréorétinienne et la chirurgie de la cataracte.

>>> Les arylméthanes sont des colorants couramment utilisés dans les encres modernes. Le Brilliant Blue (ou bleu de Coomassie) est un composé chimique anionique amino-triarylméthane bleu qui colore la limitante interne et a une faible toxicité *in vivo*. Il est actuellement très utilisé en chirurgie vitréorétinienne. Les autres colorants arylméthanes sont le bleu de bromophénol (BrON) et le bleu patenté (PB), qui ne présentent pas de toxicité *in vitro*, et pourraient représenter de nouveaux colorants utiles en chirurgie vitréorétinienne.

>>> Les colorants de cyanine sont une classe de colorants qui contiennent un groupe $-CH=$ reliant deux noyaux hétérocycliques contenant de l'azote. Ce sont des composés organiques très colorés et synthétisés pour la première fois il y a plus d'un siècle. Ils ont principalement été utilisés comme sensibilisateurs dans la photographie ou dans la teinture des textiles. L'ICG est un colorant vital qui représente un agent de contraste très utile en angiographie. L'infacyanine vert (IfCG) est un colorant vert avec une formule chimique et des propriétés pharmacologiques similaires à celles de l'ICG. Cependant, l'IfCG a un avantage sur l'ICG car elle est synthétisée sans iodure de sodium, qui pourrait être toxique pour la cornée et la rétine. D'autre part, l'IfCG n'est pas soluble dans l'eau, et doit être diluée dans du glucose à 5 %.

>>> Le xanthène est un composé organique jaune. Les colorants xanthènes ont tendance à être fluorescents, du jaune au rose et au rouge bleuté, brillants. La fluorescéine est un fluorophore de type xanthène dont la fluorescence dans l'eau est très élevée. Les dérivés de fluorescéine sont couramment utilisés en biologie moléculaire, dans certains médicaments, en sérologie pour détecter des taches de sang latentes mais aussi en hydrogéologie. En ophtalmologie, elle est utilisée pour la réalisation d'angiographies et la coloration cornéenne. En chirurgie oculaire, les composés xanthènes pourraient permettre de colorer le vitré.

>>> Les corticostéroïdes sont des hormones produites naturellement dans le cortex de la glande surrénale, et qui peuvent être fabriqués synthétiquement. L'acétate de triam-

CHIRURGIE DU SEGMENT ANTÉRIEUR ET/OU POSTÉRIEUR

NOUVEAU

COLORANTS INTRAOCULAIRES À BASE DE LUTÉINE NATURELLE



Facilite la mise en évidence de la capsule antérieure, du corps vitré, de la membrane épithéliale et de la membrane limitante interne.

P/HFC031-10/15

Horus
PHARMA

Dispositif médical classe IIa, CE 0459, fabricant KEMIN PHARMA.
Distribué par Horus Pharma - 148 av. G. Guynemer - 06700 St-Laurent-du-Var
Tél : 04.93.19.54.03 - Fax : 04.93.19.54.09 - www.horus-pharma.fr

REVUES GÉNÉRALES

Rétine

cinolone (TA) est un corticostéroïde synthétique insoluble, utilisé dans le traitement des maladies inflammatoires et l'œdème maculaire. Il permet une bonne coloration du vitré [1, 2].

Les différents colorants utilisables en chirurgie vitréorétinienne (tableau I)

1. Vert d'indocyanine (ICG) et vert d'infraction (IfCG)

L'ICG facilite le pelage de la limitante interne (ILM), car il a une affinité pour les composants de la matrice extracellulaire de la ILM, tels que le collagène et la fibronectine. En ce qui concerne la toxicité de l'ICG, certains chercheurs ont reporté des effets toxiques temps- et dose-dépendants. L'ICG présente une toxicité pour les photorécepteurs et les cellules de l'épithélium pigmentaire (EP), et pourrait entraîner des déficits importants du champ visuel.

Comme l'ICG, l'IfCG se lie également avec une forte affinité à l'ILM, et facilite la visualisation et le pelage. Elle est plus sûre que l'ICG en raison de l'absence d'iode dans sa formulation. Aucune

preuve significative de toxicité n'est associée à l'IfCG. Cependant, l'IfCG peut être phagocytée par les cellules de l'EP, en restant à l'intérieur de ces cellules pendant de longues périodes (> 36 mois), avec un risque d'induire une toxicité à long terme.

2. L'acétate de triamcinolone (TA)

La TA produit la meilleure visibilité du vitré par rapport aux autres colorants, même si elle n'est pas un colorant à proprement parler. Les cristaux stéroïdiens adhèrent au tissu acellulaire et au collagène vitréen, permettant ainsi un bon contraste entre la cavité vitréenne vide par rapport aux zones comportant des fibres vitréennes persistantes. Cela permet de vérifier que le décollement du vitré est bien réalisé, et pourrait avoir un rôle sur la réduction de l'inflammation postopératoire. La formulation utilisée de TA, le Kenacort Retard à 4 %, présente un faible risque de toxicité (pseudo-endophtalmie), probablement liée aux conservateurs. Les cristaux de TA peuvent être détectés jusqu'à 40 jours après la chirurgie.

3. Bleu trypan (BT)

Le BT est couramment utilisé pour la chirurgie cornéenne et cristallinienne,

avec une bonne coloration de la cristalloïde antérieure et pour le marquage des greffes endothéliales. Ce colorant permet une bonne visualisation des membranes épitréiniennes (MER) grâce à son affinité pour les cellules gliales mortes, mais une coloration limitée de l'ILM. La visualisation de l'ILM est moins bonne qu'aidée d'ICG. Aucune toxicité n'est retrouvée à l'ERG ou histologiquement, sauf avec l'utilisation de fortes concentrations de bleu trypan. Le BT pourrait avoir une toxicité sur l'EP en cas d'injection sous-rétinienne.

4. Brilliant Blue (BBG)

Le Brilliant Blue (ou bleu de Coomassie) est un adjuvant chirurgical colorant l'ILM et la cristalloïde antérieure sans toxicité significative *in vivo*. Il permet une bonne coloration de l'ILM et aucun signe de toxicité à l'ERG multifocal. Le BBG est plus hydrosoluble que l'ICG et l'IfCG, il pénètre donc moins dans les cellules et est plus facilement lavé, laissant moins de résidus après vitrectomie. Il est commercialisé à la dose de 0,25 mg/mL [1, 3].

5. Double/triple coloration

Le bleu trypan colorant bien les MER, et le Brilliant Blue colorant bien l'ILM,

| | Membrane Blue-Dual | ILM-Blue | Brilliant Peel | Monoblue Naf X |
|-------------|---|---|---|---|
| | DORC | DORC | Fluoron/Geuder | Arcadophta |
| Composition | 0,025 % bleu brillant G + 0,15 % bleu trypan | 0,025 % bleu brillant G | 0,025 % bleu brillant G (= 0,25 mg/mL) | 0,15 % bleu trypan |
| |  |  |  |  |

TABLEAU I : Comparaison des différents colorants utilisés en chirurgie vitréorétinienne.

une coloration en deux temps d'une MER par bleu trypan puis de l'ILM par Brilliant Blue peut être réalisée. Des mélanges prêts à l'emploi sont aussi commercialisés.

Certains réalisent même une triple coloration : triamcinolone pour la réalisation du décollement postérieur du vitré (DPV), double coloration bleu trypan et Brilliant Blue pour le pelage de la MER et de l'ILM [4, 5].

Réduction de la toxicité des colorants vitaux

1. Colorants vitaux et sources lumineuses

L'interaction de la lumière provenant de la source d'endo-illumination peut augmenter ou diminuer le risque de toxicité du colorant vital. Cette toxicité rétinienne dépend de facteurs tels que la durée d'utilisation, le type, la

puissance et la longueur d'onde de la lumière source. Les colorants vitaux sont de petites substances chimiques qui passent librement à travers les tissus de la rétine, et peuvent jouer un rôle ou exacerber la phototoxicité de la rétine. Les colorants photosensibles pourraient augmenter leur phototoxicité en augmentant leur niveau de radicaux libres, la création d'un photoproduit qui pourrait être nocif pour les cellules de la rétine et de la modification de l'absorption de la lumière d'un site de la rétine à l'autre. Les colorants dans l'espace sous-rétinien peuvent aggraver les dommages de l'EP après exposition à différentes longueurs d'onde [6]. Enfin, la toxicité d'un colorant dépendra aussi de la concentration de celui-ci, et cela est valable pour tous les colorants.

2. Technique d'injection

L'injection est généralement réalisée dans un œil rempli de liquide, permet-

tant une meilleure dilution et un lavage plus facile du colorant. L'infusion peut être coupée le temps de l'injection afin de permettre au colorant de se poser sur la rétine. Un échange fluide-air préalable n'est pas indiqué. Il est préférable d'éviter le passage sous-rétinien du colorant, et il est notamment conseillé d'injecter lentement le colorant en cas de trou maculaire afin de limiter le passage sous-rétinien du colorant, via le trou maculaire. La toxicité rétinienne de ces colorants étant encore mal définie, il est important de bien laver tout le colorant en fin d'intervention [7].

Les nouveaux colorants à base de lutéine [8-13]

La lutéine et la zéaxanthine sont des pigments de type caroténoïdes appartenant à la famille des xanthophylles. Ils sont présents en grande concentration dans les feuilles des légumes verts (épinards, chou...) (*tableau II et fig. 1*).

| | Retidyne | Retidyne Plus | Vitreodyne | Phacodyne | Doubledyne | Tripledyne | Retidyne CAP |
|---------------------|---|--|--|---|---|---|---|
| Chirurgie | Vitréorétinal | Vitréorétinal | Vitréorétinal | Cataracte | Vitréorétinal | Vitréorétinal | Cataracte + Vitréorétinal |
| Colorant | ILM | × | × | | × | × | × |
| | Vitré | | × | | | × | |
| | ERM | | | | × | × | |
| | AC | | | × | | | × |
| Composition | Lutéine soluble + BB | Lutéine cristalline + BB | Lutéine cristalline | Lutéine soluble + TB | Lutéine soluble + BB + TB | Lutéine soluble + BB + TB | Lutéine soluble + BB |
| Couleur | Vert | Bleu-vert | Orange | Vert foncé | Bleu-vert | Bleu verdâtre foncé | Vert |
| Lutéine | × | × | × | × | × | × | × |
| Marquage CE | × | × | × | × | × | × | × |
| Présentation | Seringues stériles à usage unique : 5 × 0,5 mL + Ampoules stériles à usage unique : 10 × 1 mL | Ampoules stériles à usage unique : 10 × 1 mL | Ampoules stériles à usage unique : 10 × 1 mL | Seringues stériles à usage unique : 5 × 0,5 mL + Ampoules stériles à usage unique : 10 × 1 mL | Seringues stériles à usage unique : 5 × 0,5 mL + Ampoules stériles à usage unique : 10 × 1 mL | Seringues stériles à usage unique : 5 × 0,5 mL + Ampoules stériles à usage unique : 10 × 1 mL | Seringues stériles à usage unique : 5 × 0,5 mL + Ampoules stériles à usage unique : 10 × 1 mL |

TABLEAU II : Gamme de colorants existante à base de lutéine.

REVUES GÉNÉRALES

Rétine

POINTS FORTS

- ➔ L'utilisation de colorants vitaux est un outil quasi incontournable en chirurgie vitréorétinienne.
- ➔ L'évolution de ces colorants permet d'augmenter la reproductibilité du geste chirurgical.
- ➔ Ne pas oublier cependant que ces produits peuvent avoir une certaine toxicité rétinienne.
- ➔ La chromovitrectomie permet d'améliorer les résultats postopératoires.
- ➔ Une nouvelle gamme de colorants à base de lutéine associés au Brilliant Blue, ou bleu trypan, voit le jour.



FIG. 1: Exemple de coloration utilisant le Doubledyne.

La lutéine et la zéaxanthine ne sont pas produits par le corps humain, et doivent être consommés via le régime alimentaire. Ils sont les seuls caroténoïdes physiologiquement présent dans le cristallin et la *macula lutea* (responsable de la couleur de la macula).

Un des rôles majeur de la lutéine en termes de protection est son rôle d'antioxydant dans des conditions de stress oxydatif. La capacité de la lutéine à protéger l'organisme des radicaux libres est principalement gouvernée par sa structure chimique. Il s'agit d'un colorant naturel extrait à partir de la fleur de rose d'Inde (*Tagetes erecta*), comportant des propriétés de colorant naturel en raison de sa couleur orange

(agro-alimentaire, d'antioxydant, nutraceutique) et de filtre lumière bleue (pharmaceutique, dermatologie).

La lutéine a une densité élevée, une sécurité reconnue dans l'œil, et est un bon colorant naturel pour le vitré. Associé à du bleu trypan, il permettra une bonne coloration de la membrane épitréiniennne et à du Brilliant Blue une bonne coloration de la membrane limitante interne.

Conclusion

Le développement des colorants vitaux pour la chirurgie vitréorétinienne ou "chromovitrectomie" permet

l'amélioration des techniques chirurgicales et facilite l'obtention de bons résultats chirurgicaux, notamment dans la chirurgie du trou maculaire ou des membranes épitréiniennes. L'utilisation de colorants au cours de la chirurgie vitréorétinienne montre que l'ICG, l'IfCG, le BBG et le BT sont une aide utile au geste chirurgical. L'ICG et l'IfCG n'étant pas dénuées de toxicité sur la rétine, leur utilisation diminue, au profit du BBG et du BT. Le lavage complet du colorant et l'exposition limitée dans le temps restent recommandés, quel que soit le colorant utilisé.

L'évolution des techniques de vitrectomie permettent un geste chirurgical devenant de plus en plus aisé, aidé par l'évolution d'outils tels que les colorants vitaux, et facilitent l'efficacité du temps opératoire ainsi que les résultats postopératoires.

La place de nouveaux colorants à base de lutéine reste à définir, mais auraient l'avantage d'une toxicité potentielle moindre.

Bibliographie

1. RODRIGUES EB, COSTA EF, PENHA FM *et al.* The use of vital dyes in ocular surgery. *Surv Ophthalmol*, 2009;54:576-617.
2. BADARO E, NOVAIS EA, PENHA FM *et al.* Vital dyes in ophthalmology: a chemical perspective. *Curr Eye Res*, 2014;39:649-658.
3. FARAH ME, MAIA M, RODRIGUES EB. Dyes in ocular surgery: principles for use in chromovitrectomy. *Am J Ophthalmol*, 2009;148:332-340.
4. MOHR A, BRUINSMAN M, OELLERICH S *et al.* International Chromovitrectomy Collaboration. Dyes for Eyes™: hydrodynamics, biocompatibility and efficacy of 'heavy' (dual) dyes for chromovitrectomy. *Ophthalmologica*, 2013;230:51-58.
5. RODRIGUES EB, COSTA EF, PENHA FM *et al.* The use of vital dyes in ocular surgery. *Surv Ophthalmol*, 2009;54:576-617.

6. COSTA EDE P, RODRIGUES EB, FARAH ME *et al.* Vital dyes and light sources for chromovitrectomy: comparative assessment of osmolarity, pH, and spectrophotometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009;50:385-391.

7. CAPUTO G *et al.* Décollements de rétine. Rapport annuel de la SFO 2011.

8. BADARÓ E, FURLANI B, PRAZERES J *et al.* Soluble lutein in combination with brilliant blue as a new dye for chromovitrectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2014;252:1071-1078.

9. CASAROLI-MARANO RP, SOUSA-MARTINS D, MARTÍNEZ-CONESA EM *et al.* Dye solutions based on lutein and zeaxanthin : in vitro and in vivo analysis of ocular toxicity profiles. *Curr Eye Res*, 2015;40:707-718.

10. FURLANI B, BARROSO L, SOUSA-MARTINS D *et al.* Lutein and Zeaxanthin Toxicity With and Without Brilliant Blue in Rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2014;30:559-566.

11. OZAWA Y, SASAKI M, TAKAHASHI N *et al.* Neuroprotective Effects of Lutein in Retina. *Current Pharmaceutical Design*, 2012; 18:51-56.

12. VIANNA LM, COHEN MJ, MUCCIOLI C *et al.* Efficacy and safety of a lutein-based dye (Phacodyne™) for visualizing anterior capsulorrhexis during cataract surgery by phacoemulsification. *Arq Bras Oftalmol*, 2014;77:173-177.

13. MAIA M, FURLANI BA, SOUZA-LIMA AA *et al.* Lutein: A New Dye for Chromovitrectomy. *Retina*, 2014;34:262-272.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

9^{es} JIFRO

Jeudi 28 janvier 2016
Symposium Satellite : amphithéâtre Richelieu

Gain d'acuité visuelle et prise en charge des pathologies rétinienne : mythe ou réalité de notre pratique quotidienne ?

15 h 20
-
15 h 50

Modérateur : **R. Tadayoni**

- DMLA: la réalité de notre pratique quotidienne, **S. Bonnin**
- Quelle attitude face au traitement de l'OMD? **V. Mané**

organisé par



Science For A Better Life

9^{es} JIFRO

Vendredi 29 janvier 2016
Symposium Satellite : amphithéâtre Richelieu

Actualités dans la prise en charge des œdèmes maculaires

10 h 45
-
11 h 15

organisé par



Allergan